

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant, conservent néanmoins la liberté reconnue au titulaire du droit d'auteur de diffuser, éditer et utiliser commercialement ou non ce travail. Les extraits substantiels de celui-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans autorisation de l'auteur.

L'Université ne sera aucunement responsable d'une utilisation commerciale, industrielle ou autre du mémoire ou de la thèse par un tiers, y compris les professeurs.

NOTICE

The author has given the Université de Montréal permission to partially or completely reproduce and diffuse copies of this report or thesis in any form or by any means whatsoever for strictly non profit educational and purposes.

The author and the co-authors, if applicable, nevertheless keep the acknowledged rights of a copyright holder to commercially diffuse, edit and use this work if they choose. Long excerpts from this work may not be printed or reproduced in another form without permission from the author.

The University is not responsible for commercial, industrial or other use of this report or thesis by a third party, including by professors.

Université de Montréal

« L'encadrement de la thérapie génique : étude comparative de différents modèles
normatifs »

par

Geneviève Cardinal

Faculté de droit

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître en droit (LL.M.)

Août 2001

©Geneviève Cardinal, 2001



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

« L'encadrement de la thérapie génique : étude comparative de différents modèles
normatifs »

présenté par :

Geneviève Cardinal

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Patrick A. Molinari, président

Sonia Le Bris, directrice de recherche

Trudo Lemmens
....., membre du jury

Mémoire accepté le **6 décembre 2001**

SOMMAIRE

La thérapie génique, qui consiste à modifier le génome d'un individu, est la progression logique de l'application de la recherche fondamentale à la médecine. Au moment où l'on célèbre le décryptage du génome humain, surgissent les premières guérisons par la thérapie génique qui soulèvent l'espoir d'un traitement par la génétique pour des maladies jusqu'ici incurables. Paradoxalement, est survenu au même moment le décès d'un adolescent au cours d'un essai clinique de thérapie génique aux États-Unis démontrant les risques sérieux de la thérapie génique et notre manque de connaissances scientifiques.

À la lumière de ces derniers épisodes, il est important de réévaluer l'encadrement normatif des essais cliniques de la thérapie génique au Canada. Nous devons nous demander si la thérapie génique, hautement expérimentale, diffère d'un point de vue juridique, des autres types de recherche biomédicale.

Une analyse comparative de différents modèles normatifs encadrant la thérapie génique permet de faire ressortir les avantages et les inconvénients de chacun. Le modèle québécois a intégré simplement la thérapie génique aux régimes normatifs préexistants (celui de l'expérimentation et celui des drogues). Le modèle français se distingue par l'insertion d'un régime d'exception dans le *Code de la santé publique* et le *Code civil* pour encadrer de façon spécifique la thérapie génique. Le Royaume-Uni offre un modèle intéressant d'auto-régulation alors que les États-Unis ont des normes spécifiques malheureusement restreintes aux recherches financées par les fonds publics. Il subsiste plusieurs lacunes dans l'encadrement canadien et québécois. Afin de l'améliorer, le Canada et le Québec devraient notamment se pencher sur la création d'une autorité nationale spécialisée et de normes spécifiques à la thérapie génique, l'implantation d'une évaluation structurée des risques de dissémination d'OGMs et l'établissement d'un suivi à long terme des participants.

SUMMARY

Gene therapy, the modification of the genome of an individual, is a logical outcome of the application of fundamental research to medicine. At a time when we celebrate the completion of the human genome sequencing, we witness the first successful gene therapy, which brings high expectations that gene therapy will provide new treatments for non curable diseases. Paradoxically, we also witnessed, in the United-States, the death of a teenager due to a gene therapy demonstrating the serious risks associated with gene therapy, and the lack of scientific knowledge on the subject.

As a result of these events, it is important to evaluate the normative framework on gene therapy clinical trials in Canada. From a juridical point of view, one should questioned if gene therapy, which is highly experimental, is different from other types of biomedical research.

A comparative analysis of various types of normative frameworks affecting gene therapy reveals potential advantages and disadvantages of each model. In Canada-Quebec, gene therapy was simply integrated within the existing normative framework (about experimentation and drugs). A distinguishing characteristic of the French model is the inclusion of exceptions in the Code of Public Health and in the Civil Code to regulate gene therapy. The United-Kingdom has an interesting model of self-regulation, while the United-States has specific norms, which unfortunately only apply to federally funded research. The Quebec and Canadian frameworks reveal many gaps. Effort to improve the situation in Canada-Québec should, for example, consider creating a specialized central authority, setting norms specific to gene therapy, introducing long-term monitoring of participants, and providing a structured evaluation process of the risks of GMOs' dissemination.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I - LA THÉRAPIE GÉNIQUE : LE DÉVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE BIOTECHNOLOGIE.....	4
Section 1 - Un aperçu scientifique : de la recherche fondamentale aux essais cliniques.....	4
a) Une définition.....	5
b) Une description des techniques.....	8
c) Les utilisations de la thérapie génique somatique.....	11
Section 2 - La conceptualisation du problème : le risque.....	16
a) Le processus d'analyse du risque.....	16
b) La détermination des risques.....	17
Section 3 - La qualification juridique de la thérapie génique somatique en droit québécois : soin innovateur ou expérimentation.....	25
a) Soins, soins innovateurs et expérimentations:à la recherche de définitions.....	27
b) Le processus d'évaluation éthique.....	33
c) Des arguments en faveur d'une qualification d'expérimentation.....	37
CHAPITRE II - UN SURVOL DES MODÈLES D'ENCADREMENT NORMATIF : LE CANADA, LA FRANCE, LES ETATS-UNIS ET LE ROYAUME-UNI.....	41
Section 1 - Le Canada (province de Québec):l'absence de mécanisme spécifique...	44
a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique.....	45

i) La thérapie génique comme expérimentation.....	45
ii) La loi sur les aliments et drogues et ses règlements.....	48
iii) Des projets de loi sur les techniques de reproduction humaine.....	53
b) La mise sur pied de structures d'évaluation.....	55
i) Les comités d'éthique de la recherche.....	56
ii) Santé Canada, le Bureau des produits biologiques.....	59
Section 2 - La France : un modèle a priori complexe.....	61
a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique.....	61
i) Les règles relatives à la recherche biomédicale.....	62
ii) Un statut de médicament particulier : des produits de thérapies génique et cellulaire.....	65
iii) La loi relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés.....	66
b) La mise sur pied de structures d'évaluation.....	67
i) L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.....	68
i-i) La Commission de thérapie génique.....	71
i-ii) La Commission de Génie génétique, la Commission d'études de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, le Groupe d'experts sur la sécurité virale et le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales.....	72
ii) Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.....	75
Section 3 - Les États-Unis : un système à deux vitesses privé/public.....	77
a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique.....	78
i) Les règles sur la recherche.....	78
ii) Les directives des NIH.....	79

iii) Le Federal Food, Drug and Cosmetic Act et des directives spécifiques.....	80
b) La mise sur pied de structures d'évaluation.....	82
i) Le Recombinant Advisory Committee.....	83
ii) Le Institutional Biosafety Committee.....	85
iii) La Food and Drug Administration : le Center for Biologics Evaluation and Research.....	87
iv) L'Institutional Review Board.....	88
Section 4 - Le Royaume-Uni : un système autonome et indépendant.....	90
a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique.....	90
i) Le Human Fertilisation and Embryology Act 1990.....	90
ii) Les directives du Gene Therapy Advisory Committee.....	91
iii) Le Medicines Act 1968.....	93
iv) Le Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2000 et le Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 1992.....	93
b) La mise sur pied de structures d'évaluation.....	94
i) Le Gene Therapy Advisory Committee.....	95
ii) Les Local Research Ethics Committees.....	97
iii) La Medicines Control Agency.....	98
iv) Le Health and Safety Executive.....	99
Section 5 - Une critique comparative.....	100
a) L'implantation de normes régissant l'ensemble des essais cliniques sur la thérapie génique.....	101

b) Un comité national pour bénéficier d'une précieuse expertise.....	103
--	-----

CHAPITRE 3 - L'ANALYSE DES MÉCANISMES DE PROTECTION DES ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE : LE PRINCIPE DE LA MINIMISATION DES RISQUES.....	109
--	-----

Section 1 - La minimisation des risques par le renforcement des normes encadrant les médicaments.....	110
--	-----

a) L'inclusion de la thérapie génique dans le système normatif préexistant : le Canada.....	111
--	-----

b) La création de lignes directrices complémentaires pour la thérapie génique : les Etats-Unis.....	114
--	-----

c) L'apparition dans la loi « des produits de thérapies génique et cellulaire » : la France.....	116
---	-----

Section 2 - La minimisation des risques à travers le design et le contenu du protocole d'expérimentation.....	119
--	-----

a) Une démonstration rigoureuse des risques et des bénéfices des protocoles...	120
--	-----

b) Une sélection des maladies éligibles à la thérapie génique.....	123
--	-----

c) La délicate sélection des participants : qu'en est-il des enfants et des fœtus?...	127
---	-----

d) La nécessaire sécurité des tiers.....	132
--	-----

Section 3 - La minimisation des risques par le biais de l'information et du consentement à l'expérimentation.....	138
--	-----

a) Les espoirs de la génétique : une pression psychologique inhérente ?.....	139
--	-----

b) L'irréversibilité de la thérapie génique : une restriction à l'autonomie décisionnelle du sujet.....	144
--	-----

c) Le suivi à long terme : une entrave à vie à la liberté du sujet ?.....	145
---	-----

Section 4 - La minimisation des risques par la mise en place de procédures de suivi et de surveillance.....	148
--	-----

a) Une surveillance proportionnelle aux risques encourus.....	149
---	-----

b) Un système rigoureux de divulgation des effets secondaires.....	153
c) Un suivi à long terme des participants.....	156
CONCLUSION : DES LEÇONS À TIRER POUR LE CANADA ET LE QUÉBEC...	159
TABLE DES TEXTES NORMATIFS ET DES RAPPORTS PUBLICS.....	164
TABLE DES JUGEMENTS.....	179
BIBLIOGRAPHIE.....	180

LISTE DES FIGURES

Nombre de protocoles par maladie.....	p. 12
Nombre de protocoles par phase d'essais cliniques.....	p. 13
Nombre de protocoles par pays.....	p. 15

INTRODUCTION

«It is the prospect of genetic engineering that helps us appreciate what it means to be human : It means to be mortal, to be imperfect, to be flawed. It also means to wish to be better.» (Allen R. Dyer)¹

L'avancement rapide de la génomique nous permet désormais d'entrevoir le développement de nouveaux moyens thérapeutiques. La thérapie génique s'inscrit dans cette révolution génétique qui bouleverse actuellement le monde de la médecine moderne. Elle est en quelque sorte la progression logique et naturelle de l'application de la recherche fondamentale à la médecine. On nous prédisait les premières guérisons de l'hémophilie par thérapie génique de même que les premières applications commerciales de la thérapie génique pour la fin du siècle dernier². L'évocation de la venue presque magique de l'an 2000 soulevait tous les espoirs. L'heure des bilans ayant sonné, nous constatons que le nombre d'essais cliniques augmentent considérablement mais que nous n'en sommes malheureusement pas encore au traitement courant des maladies par la thérapie génique.

Au moment où l'on célèbre le décryptage du génome humain, surgissent les premières guérisons par la thérapie génique. En France, deux enfants atteints d'une maladie héréditaire très grave, le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X, ont été soignés de façon durable par des essais cliniques de thérapie génique³. Après avoir d'abord été la cible d'une réputation surfaite, pour devenir

-
- 1 A. R. DYER, «The Ethics of Human Genetic Intervention : A Postmodern Perspective», (1997) 144 *Experimental neurology* 168, 172.
 - 2 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Communiqué de presse*, 22-23 mars 1994 et TMG, *Gene Therapy and related technologies II, A Worldwide Market Survey*, New Haven CT, 1994, cités dans Betty DODET, «Naissance d'un nouveau produit commercial : l'ADN médicament », (1994) 25 :270 *La Recherche* 1108, 1108, note 1 et 2; Odile COHEN-HAGUENAUER et Claudio BORDIGNON, «Les espoirs de la thérapie génique», (1994) 279 *La Recherche* 1111, 1111.
 - 3 Marina CAVAZZANA-CALVO, Salima HACEIN-BEY, Geneviève DE SAINT BASILE, Fabian GROSS, Eric YVON, Patrick NUSBAUM, Françoise SELZ, Christophe HUE Stéphanie

ensuite une technologie hâtivement vilipendée, la thérapie génique franchit finalement un pas important. Même si le succès français se révèle un cas d'espèce, ce résultat soulève l'espoir de guérison par la génétique. Encore au stade d'essai clinique, la thérapie génique laisse entrevoir une nouvelle technologie au potentiel prometteur faisant miroiter un traitement pour des maladies pour lesquelles il n'en existe point encore.

Paradoxalement, au moment où les revues scientifiques faisaient état du succès obtenu par une équipe française, on annonçait l'interruption de nombreux programmes d'essais cliniques aux États-Unis à la suite du décès d'un adolescent, Jesse Gelsinger, au cours d'un essai clinique de thérapie génique. Par la suite, quatre autres décès liés directement à des essais cliniques de thérapie génique, sept autres décès considérés comme suspects et 652 incidents dits non attribuables à la thérapie génique (incluant des décès) ont été rapportés⁴. De leur côté, les laboratoires n'ont pas été épargnés. L'hôpital pour enfants St. Jude de Memphis au Tennessee a dû interrompre trois essais cliniques après qu'il soit apparu que les cellules génétiquement modifiées injectées aux participants risquaient d'avoir été accidentellement infectées par le virus du sida et celui de l'hépatite C⁵. Ces événements démontrent que la recherche de pointe comporte toujours des risques d'effets secondaires sérieux.

À la lumière de ces derniers épisodes, il est essentiel de réévaluer l'encadrement normatif des essais cliniques de la thérapie génique. Cette dernière, hautement expérimentale, diffère-t-elle, d'un point de vue juridique, des autres types

CERTAIN, Jean-Laurent CASANOVA, Philippe BOUSSO, Françoise Le DEIST et Alain FISHER, « Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 », (2000) 288 : 5466 *Science* 669.

4 Patrick SABATIER, « L'ère de la suspicion aux États-Unis », *Libération*, (Vendredi, 28 avril 2000), 4.

5 Rick WEISS et Deborah NELSON, « Exposures Not Revealed in Gene Therapy Trials », (11 février 2000) *The Washington Post* A1; ASSOCIATED PRESS, « Gene Therapy Scare Said False Alarm », 18 février 2000, *Yahoo News*, [http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000218/hl/gene_therapy_11.htm]; Rick WEISS et Deborah NELSON, « Two Gene Therapy Studies Halted », (9 mars 2000) *Washington Post* A7.

de recherche biomédicale? Doit-elle faire l'objet d'un encadrement particulier ou plutôt s'insérer dans le cadre normatif actuel?

Le droit doit permettre l'avancement des connaissances scientifiques tout en veillant à la protection des gens. Pour le moment, le système normatif canadien applicable à la thérapie génique n'est pas du tout en mesure d'assurer adéquatement cette protection. La situation est d'autant plus préoccupante que nous assistons à l'expansion des essais cliniques de thérapie génique au Québec. Une comparaison des différents systèmes normatifs s'avère donc nécessaire et urgente afin de mieux connaître notre propre droit, d'en identifier les lacunes et de l'améliorer grâce aux expériences étrangères.

De façon préliminaire, nous définirons la thérapie génique d'abord d'un point de vue scientifique, puis d'une perspective juridique (chapitre 1). La thérapie génique à des fins d'amélioration sera d'emblée écartée de l'objet de notre étude qui ne porte que sur le transfert de gènes à visées thérapeutiques ou prophylactiques. Une approche fondée sur le principe de précaution nous mènera ensuite inévitablement vers une discussion des risques liés à la thérapie génique. Cette évaluation des risques servira de toile de fond à l'étude. Suivra une analyse comparative des modèles normatifs qui encadrent la thérapie génique au Canada (province de Québec), en France, aux États-Unis ainsi qu'au Royaume-Uni. Ces pays constituent des modèles différents d'intervention possible. Notre analyse se subdivisera en deux parties. Dans la première partie, nous nous attarderons aux normes et aux autorités mises en place pour encadrer les essais cliniques de thérapie génique (chapitre 2). Dans la seconde partie, nous étudierons les diverses balises et modalités prévues dans les normes pour protéger les participants aux essais cliniques et leur entourage (chapitre 3).

Chapitre I

LA THÉRAPIE GÉNIQUE : LE DÉVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE BIOTECHNOLOGIE

«The goal of biomedical research is, and has always been to alleviate human suffering. Gene therapy is a proper and logical part of that effort.» (W. French Anderson)⁶

Avec la thérapie génique, nous avons assisté «au premier changement de statut de l'ADN qui, de responsable de maladies, devient médicament »⁷. Malgré la panoplie d'obstacles qui restent à franchir et en dépit de ses ratés, la thérapie génique fait encore rêver. On caresse toujours l'espoir qu'elle ouvrira de nouvelles avenues pour le traitement de nombreuses maladies.

Un aperçu scientifique nous permettra de voir ce qu'est devenue la thérapie génique au fil de son évolution (Section 1) avant de proposer une réflexion sur le rôle du droit face à l'émergence d'une nouvelle biotechnologie comme la thérapie génique (Section 3). Cette réflexion aura pour fondement le risque inhérent aux essais de thérapie génique (Section 2).

Section 1 Un aperçu scientifique : de la recherche fondamentale aux essais cliniques

Nos connaissances dans le domaine de la génétique humain croissent à une vitesse effrénée. On parle désormais de révolution génétique. La thérapie génique n'échappe pas au phénomène. Par elle, on espère pouvoir s'attaquer directement à la

⁶ W. French ANDERSON, « Human Gene Therapy: Scientific and Ethical Considerations », dans Edward ERWIN, Sidney GENDIN et Lowell KLEIMAN (dir.), *Ethical Issues in Scientific Research : An Anthology*, New York & Londres, Garland Publishing Inc., 1994, p. 339

⁷ Axel KAHN, « Thérapie génique » dans Axel KAHN (dir.), *Thérapie génique : l'ADN médicament*, Paris, John Libbey Eurotext, 1993, à la page 3.

source de nos maux en modifiant nos gènes (paragraphe a). Alors que de plus en plus d'essais cliniques s'effectuent à travers le monde, les techniques se multiplient (paragraphe b) de même que les utilisations projetées (paragraphe c).

a) Une définition

Par thérapie génique, on entend « la modification délibérée du matériel génétique de cellules vivantes pour prévenir ou guérir les maladies »⁸. Il n'est toutefois pas simple de définir la thérapie génique puisque d'une part comme le soulève le Pr. Alex Mauron, outre le modèle initial d'introduction d'un gène sain dans une cellule, « on assiste à une multiplication de paradigmes thérapeutiques et/ou prophylactiques dont la relation avec la thérapie génique proprement dite n'est pas identique. Il s'agit par exemple de vaccins d'ADN, de mutagenèses dirigées par la formation de triples hélice d'ADN avec un oligonucléotide exogène ou de thérapies par des ARN anti-sens »⁹. D'autre part, on n'entrevoit plus la thérapie génique uniquement pour les maladies héréditaires monogéniques et on doit donc délaissier les définitions traditionnelles¹⁰ de la thérapie génique pour englober les autres

8 ORGANISATION DES NATIONS-UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE ET LA CULTURE, COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE, *Rapport sur la thérapie génique*, 1994, [<http://www.unesco.org/ibc/>], rec. 2 et 4. Voir aussi 58 : 197 *Fed. Reg.* 53248-53251 (14 octobre 1993) pour la définition de la *Food and Drug Administration* (FDA) : «...a medical intervention based on modification of the genetic material of living cells. [...] The genetic manipulation may be intended to prevent, treat, cure, diagnose, or mitigate disease or injuries in humans.»; ACADEMIE SUISSE DES SCIENCES MÉDICALES (ASSM), « Directives médico-éthiques concernant la thérapie génique somatique appliquée à l'être humain », (1997) 25 *Bulletin des médecins suisses* 939, 940.

9 Alex MAURON, « La thérapie génique sous l'angle de l'éthique et du droit », (1997) 55 *Médecine et Hygiène* 1552, 1554. Voir aussi GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Sixth Annual Report January 1999-December 1999*, Londres, Department of Health, 2000, sec. 5.9. Désormais le GTAC reconnaît que les vaccins d'ADN sont une forme de thérapie génique. Les États-Unis examinent actuellement la question. Voir DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Availability for Public Disclosure and Submission to FDA for Public Disclosure of Certain Data and Information Related to Human Gene Therapy or Xenotransplantation*, Proposed Rules, 21 CFR 20, 312 et 601, 66 : 12 *Fed. Reg.* 4688 (18 janvier 2001), 4689.

10 Voir le rapport final de la COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *Un virage à prendre en douceur : rapport final de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction*, vol. 2, Ottawa, Ministre de Services gouvernementaux Canada, 1993, p. 1043 et suiv.

utilisations possibles. Ainsi, sous le couvert de la thérapie génique, se regroupent de multiples procédés et champs d'application¹¹ mais tous ont en commun l'administration d'ADN comme agent thérapeutique.

Il convient de rappeler deux distinctions essentielles. D'abord, celle qui sépare la thérapie génique somatique de la thérapie génique germinale. La première comporte le transfert de gènes uniquement dans les cellules non reproductrices. Ainsi, une correction génétique effectuée auprès des cellules somatiques n'affectera en rien l'hérédité de participants. Quant à la thérapie génique germinale, elle consiste à modifier les cellules reproductrices, les gamètes, en insérant le gène désiré directement dans l'ovule, le spermatozoïde ou le jeune embryon, car introduit durant les premiers stades de l'embryogenèse, le gène sera incorporé non seulement dans les cellules somatiques mais aussi dans les cellules reproductrices¹². En procédant de la sorte, la modification sera transmise aux générations subséquentes. Alors que semble exister un consensus international pour permettre les essais cliniques de thérapie génique somatique, il appert que la recherche sur la thérapie génique germinale n'est permise jusqu'à présent dans aucun pays¹³ et soulève différentes controverses.

¹¹ Il nous apparaît essentiel de définir la thérapie génique de façon à pouvoir couvrir les différentes techniques et utilisations qui risquent de continuer à se multiplier dans l'avenir.

¹² Leroy WALTERS et Julie G. PALMER, *The Ethics of Human Gene Therapy*, New York, Oxford University Press, 1997, p. 62.

¹³ Pour les interdictions formelles de la thérapie génique germinale voir entre autres : Au niveau international, COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES, « The Inuyama Declaration », dans BANKOWSKI, Z et A. M. CAPRON (dir.), *Genetics, Ethics and Human Values : Human Genome Mapping, Genetic Screening and Gene Therapy*, Genève, C.I.O.M.S., 1991, p.1, à l'art. 6. Au niveau régional, CONSEIL DE L'EUROPE, *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*, Oviedo, 4 avril 1997, art. 13; CONSEIL DE L'EUROPE, *Recommandation n° 934 du 26 janvier 1982 relative à l'ingénierie génétique*, Strasbourg, Conseil de l'Europe, Direction des Affaires juridiques, 1989, art. 4(1). Au niveau national, au Canada : CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *Énoncé de politique : Éthique de la recherche avec des sujets humains*, Ottawa, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1998, règle 8.5. Aux Etats-Unis : DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines)*, Janv. 2001, [<http://www.nih.gov/od/oba>], app. M, préambule. En France: *Code civil*, art. 16-4; COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique*, n° 36, 22 juin 1993, [<http://www.ccne->

La seconde distinction se fonde sur la finalité de la thérapie génique. À l'heure actuelle, seule peut être envisagée la thérapie génique avec des visées thérapeutiques et/ou prophylactiques, c'est-à-dire dans le but de traiter ou de prévenir des maladies. Selon le courant éthico-juridique dominant, l'utilisation de la thérapie génique sans but thérapeutique, à des fins d'amélioration d'une propriété particulièrement appréciée, comme la couleur des cheveux ou des yeux par exemple, est interdite¹⁴. Toute utilisation non thérapeutique de la thérapie génique est inacceptable puisqu'elle constituerait une forme potentielle de discrimination¹⁵. Cette distinction peut soulever quelques problèmes conceptuels puisqu'elle demande de dresser une frontière entre le normal et le pathologique. Or, la délimitation de cette frontière est au cœur d'une perplexité philosophique : tous ne s'entendent pas sur ce qui devrait relever du traitement des maladies ou de l'amélioration de la nature humaine au moyen des gènes¹⁶. Nous ne voulons pas nous engager dans ce débat

ethique.org/ccne/avis/a_036.htm]. Au Royaume-Uni: COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *Report of the Committee on the Ethics of Gene Therapy*, Presented to Parliament by Command of her Majesty, Londres, HMSO, Janvier 1992, rec. 5.1, 5.2 et 7.2; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Guidance in Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects*, Londres, 2000, art. 8. En Suisse : *Constitution fédérale de la Confédération suisse*, 18 avril 1999, [<http://www.admin.ch/ch/f/rs/101/index.html>], art.120, par. 2.

- 14 Par exemple voir au niveau international, « The Inuyama Declaration », précitée, note 13, art. V. Au niveau régional, *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*, précitée, note 13, art. 13. Au niveau national, au Canada : CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 8.5. Aux États-Unis : AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, *E-2.11 Gene Therapy*, Chicago, 1996, par. 4. En France: *Code civil*, art. 16-4. Au Royaume-Uni : COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13, rec. 8.7.
- 15 La Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction recommande dans son rapport, à la page 1070 : « qu'il soit interdit d'effectuer ou de financer quelque recherche que ce soit faisant appel à la modification de l'ADN dans un but d'amélioration génétique au Canada. Tout projet portant sur ce sujet devrait être rejeté par le comité d'examen de la thérapie génique du Conseil de recherches médicales ».
- 16 ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE ET LA CULTURE, COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE, *op. cit.*, note 8, p. 31. Le Parlement européen s'est prononcé en faveur d'une véritable détermination du concept de maladie et d'anomalie génétique : « Advocates that there should be an assesment of the concepts of illness and of genetic defect to deal with the danger of defining as a medical disorder or genetic defect conditions which are merely deviations from the genetic norm » dans « Resolution on the

puisque seule la thérapie génique somatique aux fins thérapeutiques fait l'objet de cette étude. Constatons simplement que la thérapie génique n'est souvent permise que dans le cas de maladies graves ou mortelles. Le consensus est donc dans ces contextes plus facile à obtenir puisque la vie d'individus est en jeu. Ainsi, par la thérapie génique, on tente actuellement dans le cadre d'essais cliniques de modifier les gènes de cellules somatiques à des fins thérapeutiques, d'où l'intérêt maintenant de s'attarder aux diverses techniques utilisées.

b) Une description des techniques

La diversité des types de maladies auxquelles s'adresse la thérapie génique requiert au sein de cette dernière, différentes stratégies et approches thérapeutiques, lesquelles comportent leur propre lot de défis scientifiques. La modification du génome des cellules ne s'effectue pour le moment que par l'addition de matériel génétique dans les cellules¹⁷. Dans le futur, on espère pouvoir en outre procéder efficacement par le remplacement et l'altération de gènes. Pour s'insérer dans une nouvelle cellule-hôte où ils pourront ensuite être décodés et produire la protéine thérapeutique, les gènes, ou si l'on veut l'ADN médicament, a besoin d'un transporteur.

Une très grande majorité des protocoles de recherche en cours se servent de virus modifiés comme vecteurs. Grâce à leur caractère naturel infectieux, les virus sont doués pour pénétrer dans les cellules et y insérer l'information dont on les a chargés. Ces virus doivent d'abord être transformés. On leur retire toutes les séquences qui leur permettent habituellement de se répliquer et qui leur confèrent leur pathogénicité. Elles sont ensuite remplacées par des séquences d'ADN de source humaine qui encodent le gène devant être transféré. Puisque les virus ne peuvent plus fabriquer de particules virales, on introduit le vecteur viral dans des cellules

Ethical and Legal Problems of Genetic Engineering », Adopted on 16 March 1989, (17 April 1989) *Official Journal of the European Communities*, art. 25.

17 LeRoy WALTERS et Julie G. PALMER, *op. cit.*, note 12, p. 23.

d'encapsulation qui expriment les produits des gènes nécessaires à la réplication du virus. En l'absence du génome viral, l'assemblage des produits de gènes forme des particules virales vides qui permettent de véhiculer le vecteur modifié sous la forme de particules virales complètes¹⁸. Différents vecteurs viraux sont envisagés en thérapie génique : les rétrovirus, les adénovirus, les virus AAV et le virus de l'herpès. L'utilisation et la fabrication des vecteurs viraux rencontrent cependant de nombreux obstacles, notamment, concernant l'efficacité du transfert, le ciblage des cellules et le contrôle des effets secondaires¹⁹.

L'idée est donc venue de créer des vecteurs entièrement synthétiques, purement chimiques. On dispose maintenant de vecteurs à base de polymères ou de lipides²⁰. L'utilisation de ceux-ci comporte néanmoins des failles. Alors que leur utilisation *in vitro* démontre une efficacité satisfaisante, les résultats obtenus *in vivo* sont décevants puisque l'efficacité des vecteurs chute dramatiquement²¹. Mais la recherche se poursuit et la liste des vecteurs non-viraux continue de s'allonger. La manipulation en culture de cellules souches offrira peut-être dans l'avenir le vecteur idéal²². La production de chromosomes artificiels offre aussi de nouvelles avenues peu explorées pour introduire et maintenir la stabilité de gènes thérapeutiques²³. Une autre stratégie expérimentale qui est explorée consiste à recourir à un oligonucléotide chimérique. Si on arrivait à le développer pour une application clinique, cela pourrait permettre cette fois de corriger les mutations responsables des maladies²⁴.

18 W. French ANDERSON, « Des virus bricolés pour transférer des gènes », (1998) 315 *La Recherche* 53, 53.

19 *Infra*, p. 17, paragraphe b).

20 Voir Antoine KICHLER et Olivier DANOS, « La transgénèse sans l'aide des virus ? », (1998) 315 *La Recherche* 58.

21 *Id.*, 59.

22 Commentaires de Dr. Claude Perreault cités dans Mathieu PERREAULT, « Un grand pas pour la thérapie génique », (10 juil. 1999) *La Presse* B7. Voir aussi Nicholas WADE, « Scientists Cultivate Cells at Root of Human Life », (3 novembre 1998) *The New York Times*.

23 Michael SWIFT et Lawrence R. SHAPIRO, « Common diseases and human artificial chromosomes », (1997) 350 (suppl III) *The Lancet* 8; AGENCE FRANCE-PRESSE, « Un chromosome artificiel », (22 oct. 1999) *La Presse* A12.

24 Richard A. MORGAN et R. Michael BLAISE, « Gene Therapy : Lessons Learnt from the Past Decade », (1999) 319 *BMJ* 1310.

D'autres méthodes de transfert des gènes, les techniques physiques, font aussi l'objet de recherche. C'est le cas de l'injection d'ADN nu, c'est-à-dire sans vecteur, de la biolistique qui projette dans les cellules des microbilles auxquelles sont accrochés les gènes et de l'électroporation qui déstabilise les membranes cellulaires au moyen d'une décharge électrique²⁵.

Le transfert de gènes peut s'effectuer *ex vivo*, *in vivo* ou *in situ*. Le transfert fait *ex vivo* consiste à prélever sur le participant des cellules, à les modifier génétiquement en laboratoire avec le vecteur viral qui véhicule le gène thérapeutique puis, à les réintroduire chez le participant. Les cellules qui sont génétiquement modifiées peuvent provenir du participant (des cellules autologues) ou d'un autre individu (cellules allogéniques) seule la thérapie génique somatique aux fins thérapeutiques fait l'objet de cette étude²⁶. Parfois, les cellules visées sont disséminées dans tout le corps et ne peuvent donc être prélevées ou ne peuvent être cultivées. Le transfert peut alors se dérouler *in vivo*, en injectant le vecteur contenant le gène thérapeutique directement dans la circulation sanguine afin qu'il se rende jusqu'aux cellules-cibles à l'intérieur du corps humain. Autrement, on peut aussi recourir dans certains cas à l'approche *in situ*, en plaçant le vecteur précisément à l'intérieur du tissu ciblé, comme par exemple directement dans le muscle d'un participant atteint de dystrophie musculaire ou par l'infusion de vecteurs adénoviraux dans la trachée et les bronches d'un participant souffrant de mucoviscidose²⁷.

L'évolution actuelle de la thérapie génique repose essentiellement sur le développement de systèmes de transfert des gènes performants et sécuritaires. Plusieurs obstacles touchant à l'amélioration de l'efficacité et à la sécurité des

25 A. KICHLER et O. DANOS *loc. cit.*, note 20, 59.

26 Kathleen Cranley GLASS, Charles WEIJER, Denis COURNOYER, Trudo LEMMENS, Robert M. PALMOUR, Stanley H. SHAPIRO et Benjamin FREEDMAN, «Structuring the Review of Human Genetics Protocols, Part III : Gene Therapy Studies», (1999) 21 : 2 *IRB* 1, 3.

27 W.F. ANDERSON, *loc. cit.*, note 18, 54 ; COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 12.

systèmes de transfert restent à franchir mais le champ d'application de la thérapie génique est immense.

c) Les utilisations de la thérapie génique somatique

L'idée de recourir à l'ADN pour soigner ne date pas d'hier. En fait, cette possibilité a été pressentie dès la découverte de la nature chimique des gènes en 1944, par Avery. Puis, dans les années 1970, on découvre les enzymes de restriction qui permettent aux chercheurs d'isoler des gènes spécifiques. Mais ce n'est qu'à l'aube des années 1980 que l'équipe de Richard Mulligan, à Boston, arrive à mettre au point des vecteurs à base de rétrovirus recombinants, ce qui ouvre toutes grandes les perspectives de transférer des gènes²⁸. En 1989, on démontre avec succès la possibilité de transférer des gènes en intégrant un gène bactérien, à l'aide d'un rétrovirus, dans le génome d'un individu pour marquer et suivre le devenir de lymphocytes dans un protocole d'immunothérapie pour traiter le cancer²⁹. Le premier véritable essai clinique de thérapie génique somatique approuvé aura donc lieu un an plus tard, en 1990, aux *National Institutes of Health*, aux États-Unis³⁰, toujours chef de file dans ce domaine depuis. Il s'agit d'introduire dans les cellules d'une fillette atteinte d'une déficience en adénosine déaminase (ADA), une version fonctionnelle du gène de l'adénosine déaminase puis, de transférer dans l'organisme de la fillette ses propres cellules modifiées. Les tests de laboratoires ont démontré le renforcement du système immunitaire de la fillette mais celle-ci doit se resoumettre continuellement au procédé puisque les cellules modifiées génétiquement ne fonctionnent que pour quelques mois. En janvier 1991, toujours aux États-Unis, commence le deuxième

28 Pierre LEHN, « La balbutiement nécessaire des essais cliniques », (1998) 315 *La Recherche* 61, 61.

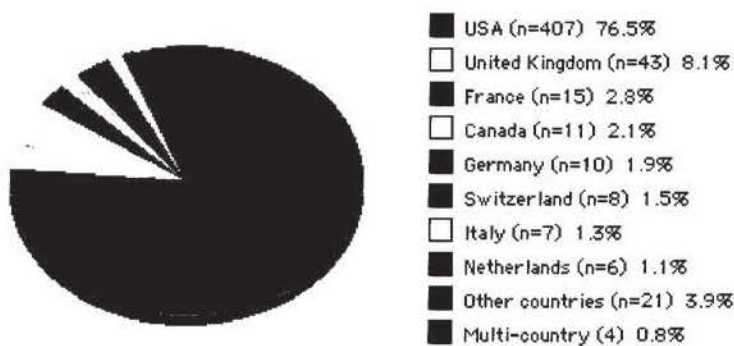
29 S. ROSENBERG, P. AEBERSOLD, K. CORNETTA, A. KASID, R.A. MORGAN, R. MOEN, E.M. KARSON, M.T. LOTZE, J.-C. YANG, S.L. TOPALIAN, M.J. MERINO, K. CULVER, A.D. MILLER, M. BLAESER et W. F. ANDERSON, « Gene Transfer into Humans-Immunotherapy of Patience with Advanced Melonema Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes modified by Retroviral gene Transduction » (1990) 323 : 9 *N. Engl. J. Med.* 570.

30 W. French ANDERSON, « Human Gene Therapy », (1992) 256 *Science* 808.

essai de thérapie génique, cette fois-ci pour des cas de mélanomes malins³¹. Cette fois on insère, à l'aide de rétrovirus, le gène du facteur de nécrose des tumeurs (TNF) dans des lymphocytes que reçoivent les patients afin d'augmenter la capacité habituelle des lymphocytes de détruire les tumeurs.

Depuis, les essais cliniques n'ont cessé de se multiplier dans divers pays. Au Canada, les essais cliniques ont débuté en 1994 et aujourd'hui, on compte environ une dizaine d'essais en cours³². Au Québec, les chercheurs travaillant à la mise au point de la thérapie génique se sont regroupés et ont formé l'Association de thérapie génique du Québec (ATGQ). Le Royaume-Uni et la France comptent respectivement dix-huit et quatorze essais cliniques mais ce sont indubitablement les États-Unis qui conduisent le plus d'essais cliniques de thérapie génique, soit tout près de 300 essais sur un total mondial de 396 essais à l'automne 1999³³.

Protocols by country



The Journal of Gene Medicine, © John Wiley & Sons 2001
www.wiley.co.uk/genmed

Dernière mise à jour : 1^{er} fév. 2001. Reproduit avec la permission de Wiley Journal of Gene Medicine web site : <http://www.wiley.co.uk/genmed>

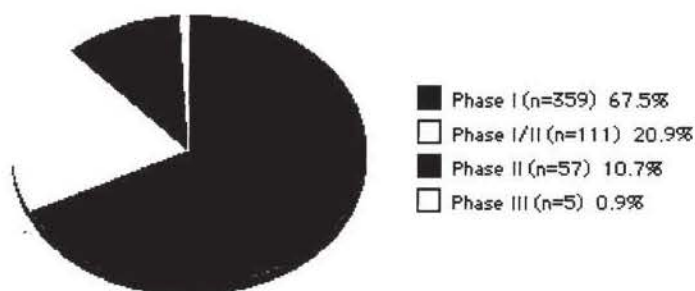
31 Odile COHEN-HAGUENAUER et Claudio BORDIGNON, *loc. cit.*, note 2, 1113.

32 (16 nov. 1999) *The Journal of Gene Medicine*,
 [http : www.wiley.co.uk/genetherapyclinicalcountries.htm]

33 *Id.*

La majorité des essais cliniques actuels sont des essais de phase I/II réalisés donc pour déterminer la faisabilité et la toxicité de la thérapie génique. Deux essais de phase trois ont aussi été entrepris³⁴. Les essais de thérapie génique comme les essais dans le domaine de l'oncologie, sont souvent d'emblée des essais où les phases I et II sont fusionnées. On vise alors à déterminer à la fois la tolérance au traitement et à obtenir des premières indications sur une éventuelle efficacité. Il n'existe pratiquement pas d'essais de thérapie génique sur des volontaires sains. Seuls quelques protocoles aux États-Unis ont été réalisés sur des participants sains pour étudier les réactions du système immunitaire à l'administration d'un matériel génétique étranger³⁵.

Protocols by phases



The Journal of Gene Medicine, © John Wiley & Sons 2001
www.wiley.co.uk/genmed

Dernière mise à jour : 1^{er} fév. 2001. Reproduit avec la permission de Wiley Journal of Gene Medicine web site : <http://www.wiley.co.uk/genmed>.

Les objectifs de la thérapie génique ont aussi évolué. À l'origine, la thérapie génique était exclusivement envisagée pour le traitement de maladies héréditaires

34 *Id.*

35 «Des volontaires sains pour la thérapie génique», (sept. 1997) 1 *AFM-Chronique des 1000 jours de la thérapie génique*, cité dans Claudie GRESLON, *Thérapie génique et recherche biomédicale, de l'éthique au droit*, mémoire de D.E.S.S., Rennes, Faculté de droit et de science politique, Université de Rennes, 1999, p. 41.

monogéniques³⁶. Puisque dans ces cas, la maladie résulte de l'anomalie d'un gène qui entraîne un défaut de synthèse d'une protéine par un type de cellule donné, on espère au moyen de la thérapie génique, transférer une copie fonctionnelle du gène afin de restaurer la synthèse d'une protéine normale³⁷.

Aujourd'hui, la thérapie génique tente encore bien sûr de corriger des maladies héréditaires à caractère récessif telles que la fibrose kystique, l'hémophilie, la chorée de Huntington ainsi que de sévères immuno-déficiences combinées comme le déficit en adénosine déaminase. Son champ d'application s'est toutefois élargi aux maladies acquises comme le cancer et le SIDA et les maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer et la maladie de Parkinson³⁸. Pour ces maladies, on se sert de la thérapie génique pour fournir un gène exogène dont l'activité sera bénéfique pour le patient. Le gène pourra contribuer à stimuler une meilleure réponse immunitaire envers une tumeur ou accorder une résistance à l'infection ou un virus³⁹. Par exemple, dans le cas du cancer, un gène transféré par un virus de l'herpès aura pour but de rendre les cellules cancéreuses sensibles à un simple anti-herpétique⁴⁰. Comme l'a très bien résumé Nicolas Ferry, «[l]a thérapie génique n'est donc plus un traitement des gènes mais bien un traitement par les gènes »⁴¹.

36 C'est d'ailleurs avec cette perspective que fut abordée la thérapie génique dans le rapport final de la COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1043 et suiv.

37 Nicolas FERRY, « La thérapie génique », (1997) 17 *Annales de Pathologie* 29, 29.

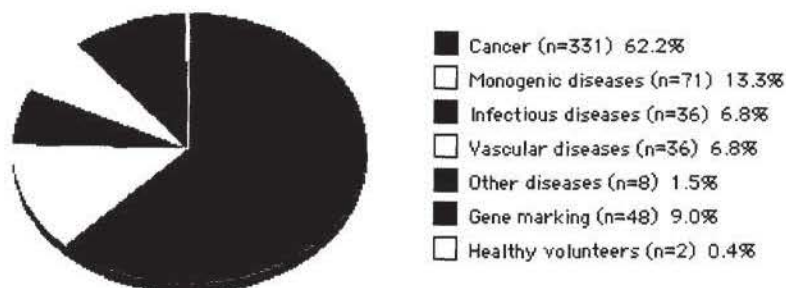
38 O. COHEN-HAGUENAUER et C. BORDIGNON, *loc. cit.*, note 2, 1111; Axel KAHN, «Thérapie génique», dans Axel KAHN (dir.), *Thérapie génique, l'ADN médicament*, Paris, John Libbey Eurotext, 1993, p. 3, aux p. 12 et suiv.

39 Voir David WEINER et Ronald KENNEDY, «Vaccins génétiques», (1999) 263 *Pour la science* 54.

40 Yannick VILLEDIEU, « Adieu médecine, bonjour génétique » (oct. 1996) *L'actualité* 52, 59; Ricky LEWIS, « Suicide Gene Therapy Kills Human Cancer in Lab Mice », (1998) 18:8 *Genetic Engineering News* 1.

41 N. FERRY, *loc. cit.*, note 37, 29.

Protocols by disease



The Journal of Gene Medicine, © John Wiley & Sons, 2001.
<http://www.wiley.co.uk/genmed>

Dernière mise à jour : 1^{er} fév. 2001. Reproduit avec la permission de Wiley Journal of Gene Medicine web site : <http://www.wiley.co.uk/genmed>

Finalement, le dernier-né en matière de thérapie génique provient du pionnier de la thérapie génique, W. French Anderson et de son collègue E. Zanjani. La nouveauté ne porte pas cette fois sur la maladie visée par la thérapie génique mais plutôt sur le type de candidat que l'on veut soumettre aux essais. Le duo de chercheurs a soumis au *Recombinant DNA Advisory Committee* (RAC) américain deux pré-protocoles pour la thérapie génique *in utero*. Il s'agissait de tester la thérapie génique *in utero* pour deux maladies potentiellement morbides : la thalassémie homozygote et la déficience en adénosine déaminase. Aux dires des chercheurs, la soumission de ces protocoles avait essentiellement pour but de provoquer la discussion des risques d'une telle entreprise et de lancer le débat sur le bien-fondé ou non de permettre la correction d'anomalies génétiques dans un fœtus avant sa naissance⁴².

42 Meredith WADMAN, «NIH Launches Discussion of *in Utero* Gene Therapy...» (1998) 395 *Nature* 420, 420; Meredith WADMAN, «US Gene-therapy Proposals Come under Fire», (1998) 395 *Nature* 309, 309; Jennifer COUZIN, «RAC Confronts *in Utero* Gene Therapy Proposals», (1998) 282 *Science* 27, 27. Voir aussi Esmail D. ZANJANI et W. French ANDERSON, «Prospects for *in Utero* Human Gene Therapy», (1999) 285 *Science* 2084.

La notion de risque est omniprésente dans l'ensemble des discussions entourant la thérapie génique. Les risques attribuables aux essais cliniques de thérapie génique sont donc très importants à connaître puisqu'après tout, l'État a une obligation de sécurité sanitaire et de protection de la santé du citoyen. Mais contre quoi doit-il exactement nous protéger?

Section 2 La conceptualisation du problème : le risque

Le risque correspond à l'éventualité d'un danger qu'il est plus ou moins possible de prévoir. Plus précisément, «[i]n the health, safety, and environmental field, risk is usually identified as the likelihood that individuals (or population) will incur an increased incidence of adverse effects such as disabling injury, disease, or death»⁴³. Les risques sont au centre de la problématique des essais cliniques de thérapie génique. La mise en place d'un système d'encadrement normatif de la thérapie génique doit selon nous débiter par une compréhension des risques réels et potentiels pour atteindre son objectif de protection de la santé et de la sécurité des gens. Cette conceptualisation du problème n'est pas nouvelle. Elle fut, entre autres, au centre des discussions récentes relatives aux OGM et aux xénogreffes.

a) Le processus d'analyse du risque

L'«analyse du risque» fournit présentement un outil pour évaluer et encadrer l'occurrence de circonstances indésirables dans nombre de domaines, entre autres, celui de l'environnement, de l'industrie agroalimentaire et de la santé. L'«analyse du risque» est une approche de plus en plus utilisée lors de l'élaboration de politiques et de standards en matière de santé et de sécurité. Il s'agit d'un processus d'analyse en trois étapes : 1) la détermination des risques, 2) la gestion des risques et 3) la

43 Mark BOROUSH, *Understanding Risk Analysis*, édition électronique, Washington, American Chemical Society, 1998, p. 8.

communication des risques⁴⁴. La détermination des risques a pour but d'identifier les agents qui risquent de causer du mal, d'évaluer le risque et les conséquences d'un événement indésirable. Une fois que le niveau de risque a été cerné, il faut décider de l'acceptabilité de ce risque et déterminer s'il requiert l'établissement de normes. L'encadrement des risques permet d'identifier les mesures qui permettront de réduire ou minimiser le niveau de risques associés à une activité. Finalement, la communication des risques s'impose entre les experts, les décideurs et le public. Elle inclut l'éducation du public et la connaissance des perceptions du public face à un risque. Cette étape s'intègre facilement à la précédente. L'encadrement des risques requiert la participation du public et donc par le fait même, la communication des risques.

Le risque est un concept inhérent aux essais cliniques de thérapie génique et concerne non seulement les chercheurs, les cliniciens et les promoteurs mais aussi les organismes régulateurs qui doivent veiller à la protection de la santé et de la sécurité du public. L'application de l'«analyse de risque» nous apparaît donc une approche intéressante pour faire l'étude des modèles d'encadrement normatif des essais cliniques de thérapie génique. Elle nous servira de cadre théorique, afin d'identifier quels sont les risques liés aux essais cliniques de thérapie génique, leur sévérité et leur probabilité, ainsi que les gens qu'ils affectent.

b) La détermination des risques

Avec pour le moment des retombées bénéfiques incertaines, une poignée de succès isolés rapportés en France⁴⁵, et une panoplie de résultats décevants, il est

44 MINISTRY OF AGRICULTURE, FOOD, AND RURAL AFFAIRS, *Risk Assessment Frameworks*, Gouvernement de l'Ontario, 2000, [<http://www.gov.on.ca/omafra/english/research/risk/asum1b.htm>], chap. 2; *Id.*, p. 8 et suiv.

45 Le 29 décembre 1999, le journal *Le Monde* annonçait le succès d'une thérapie génique chez trois nourrissons souffrant d'immunodéficience congénitale. Quelques mois plus tôt, un autre laboratoire avait réussi à enrayer la gangrène d'un patient en implantant un gène de facteur de croissance vasculaire et une équipe de la Pitié-Salpêtrière à Paris était parvenue à réduire une tumeur au cerveau de façon très significative au moyen de la thérapie génique. En avril 2000, un

normal que l'on s'inquiète des risques liés aux essais cliniques de thérapie génique. La thérapie génique, comme nous l'avons vu, comporte la maîtrise de deux éléments: le gène thérapeutique et le vecteur chargé de le transporter. Les principaux problèmes que l'on rencontre dans le domaine de la thérapie génique sont notamment liés à l'efficacité du transfert des gènes, au contrôle de l'expression des gènes, au ciblage des cellules et des tissus, à la sécurité des manipulations de matériel génétique recombiné et à l'utilisation de vecteurs viraux.

Il est encore difficile d'arriver à insérer le gène thérapeutique à un endroit très précis. Il s'agit en fait d'un des plus grands obstacles qu'il reste à franchir.⁴⁶ L'insertion aléatoire des gènes dans la cellule-hôte pourrait causer une mutation indésirable ou encore activer un proto-oncogène ou inactiver un gène suppresseur de tumeur et donc augmenter la probabilité qu'un cancer se développe chez le participant⁴⁷. Ce risque bien que réel n'est cependant pas unique à la thérapie génique : la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent aussi endommager l'ADN des cellules saines et provoquer un second cancer⁴⁸. Il s'agit d'un risque sérieux et son acceptation doit être justifiée par la possibilité de retirer un bienfait de l'essai clinique.

article publié dans la revue *Science* confirme ce qui s'avère comme étant la première guérison complète et durable par la thérapie génique. Deux enfants atteints d'une maladie héréditaire gravissime, le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (ou DICS-X) ont été soignés, de façon durable, à la suite d'un essai de thérapie génique : M. CAVAZZANA-CALVO et autres, *loc. cit.*, note 3. Voir Patrick JEAN-BAPTISTE, «Thérapie génique, une révolution qui tarde», (fév. 2000) 636 *Sciences et Avenir* 48, 48; Élisabeth BURSAUX, «Première mondiale d'une thérapie génique qui marche», (29 décembre 1999) *Le Monde*, édition électronique.

46 Trina SLABIAK, «Gene Therapy», *BioOnline*, [<http://bio.com/articles/genether/genetherapy.html>], p. 2.

47 Lynn PRIOR, «Thérapies géniques somatique et germinale: État de la question et perspectives d'avenir», dans les volumes de recherche de la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, mai 1992, p. 8; COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1055; COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13, p. 9; Barbara J. CULLITON, «Politics and Gene», (1995) 1 :3 *Nature Medicine* 181.

48 B. J. CULLITON, *loc. cit.*, note 47.

On ne peut, par ailleurs, écarter complètement le risque que le gène thérapeutique soit incorporé accidentellement aux cellules germinales. Un tel accident pourrait avoir pour conséquence d'affecter le patrimoine génétique de la descendance du participant de façon imprévue⁴⁹. Une fois encore cependant, le risque d'altérer les cellules germinales n'est pas unique à la thérapie génique. D'autres formes de traitement telles que la chimiothérapie, la radiothérapie et la vaccination comportent aussi ce risque⁵⁰. La soumission au Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) des National Institutes of Health (NIH), à l'automne 1998, de deux «pré-protocoles» de thérapie génique *in utero* a d'ailleurs forcé la reprise des discussions publiques autour des risques de transmission de modifications aux cellules germinales⁵¹. En effet, bien que le but de la thérapie génique *in utero* ne soit pas de modifier les cellules germinales mais plutôt de corriger chez le fœtus certaines maladies dont les dommages irréversibles surviennent avant la naissance, il est admis qu'un tel risque de modification ne peut être complètement écarté. On s'inquiète alors du fait que les gènes transférés pourraient causer des mutations délétères susceptibles d'être transmises aux générations futures. Le RAC a d'ailleurs conclu que les informations précliniques actuellement disponibles étaient insuffisantes pour supporter un essai de phase 1 de thérapie génique *in utero*. Il a aussi fait valoir les risques potentiels pour le fœtus, pour la mère ainsi que les risques pour les futures générations⁵².

49 ACADÉMIE SUISSE DES SCIENCES MÉDICALES (ASSM), «Directives médico-éthiques concernant la thérapie génique somatique appliquée à l'être humain», 25 (1997) *Bulletin des médecins suisses*, 939, 941, concernant 3.6; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7.

50 Darryl R. J. MACER, *Shaping Genes : Ethics, Law and Science of Using New Genetic Technology in Medicine and Agriculture*, Eubios Ethics Institute, 1990, [<http://www.biol.tsukuba.ac.jp/~macer/SG.html>], 272.

51 M WADMAN, *loc. cit.*, note 42, 309; M. WADMAN, *loc. cit.*, note 42420; J. COUZIN, *loc. cit.*, note 42, 27; E.D. ZANJANI et W.F. ANDERSON, *loc. cit.*, note 42, 2084.

52 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, «Prenatal Gene Transfer : Scientific, Medical, and Ethical Issues, A Report of the Recombinant DNA Advisory Committee », (2000) 11 :8 *Human Gene Therapy* 1211. Voir aussi GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Report on the Potential Use of Gene Therapy in Utero*, Londres, Health Departments of the United Kingdom, November 1998; Christopher E. Walsh, «Fetal Gene Therapy», (1999) 6:7 *Gene Therapy* 1200.

Pour obtenir l'effet thérapeutique désiré d'une thérapie génique, il faut non seulement transférer les gènes à des endroits spécifiques mais aussi arriver à contrôler l'expression des gènes dans les cellules⁵³. Il faut que le gène produise sa protéine spécifique au bon moment et en quantité appropriée. De trop grandes ou de trop faibles quantités peuvent s'avérer néfastes. Avec les techniques actuelles, il est souvent impossible de rejoindre suffisamment de cellules et d'obtenir un bénéfice thérapeutique réel. Les rétrovirus n'infectent en effet que des cellules en division. Par ailleurs, la majorité des cellules différenciées ne se divisant que lentement, l'utilisation des rétrovirus est restreinte. Les adénovirus qui eux peuvent infecter les cellules, qu'elles soient ou non en division, ont par contre un génome qui ne s'intègre pas au génome de la cellule. Ceci constitue un problème pour les cellules à fort taux de multiplication car le gène n'étant pas intégré dans le génome de la cellule, il ne peut pas se multiplier au même titre que les autres gènes. Du coup, il se retrouve en quelque sorte dilué au fur et à mesure que les cellules se divisent⁵⁴. Or, la correction partielle d'une maladie génétique n'est pas souhaitable car elle peut entraîner la transformation d'une maladie mortelle en une maladie chronique progressive⁵⁵. De même, une expression excessive d'une protéine pourrait causer la mort des cellules saines⁵⁶.

La présence de contaminants bactériens ou viraux dans l'ADN inséré pourrait aussi avoir des répercussions néfastes pour les participants⁵⁷. En décembre 1999, on craignit pendant quelques semaines avoir exposé aux virus du sida et de l'hépatite C

53 Majid MEHTALI, «Des virus pour greffer les gènes», (1994) 25 *La Recherche* 1116, 1117; COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1053.

54 M. MEHTALI, *loc. cit.*, note 53, 1117 et 1118.

55 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7.

56 Trina SLABIAK, *loc. cit.*, note 46, p. 3

57 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *Lignes directrices du Conseil de recherches médicales du Canada : Recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains*, Ottawa, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1990, p. 30. (Document remplacé par l'Énoncé de politique).

des participants à un essai clinique de thérapie génique en oncologie⁵⁸. Les inquiétudes survinrent quand des chercheurs du St. Jude Children's Research Hospital, aux États-Unis, découvrirent que la préparation du vecteur n'avait pas subi les tests de contrôle de la qualité habituellement requis par l'hôpital. Malgré deux tests préliminaires suggérant que le vecteur avait été contaminé, des tests plus poussés menés par la Food and Drug Administration (FDA) permirent toutefois de conclure le contraire⁵⁹. Cet exemple laisse néanmoins penser que de tels risques de contamination sont possibles si des mesures strictes de contrôle de la qualité dans les laboratoires ne sont pas établies et respectées. Depuis, deux autres essais de thérapies géniques ont d'ailleurs été suspendus au même hôpital craignant une fois de plus que des cellules modifiées et injectées aient été contaminées⁶⁰.

On craint également la possibilité que les virus, une fois insérés dans les cellules du participant, réorganisent leur structure et retrouvent alors leur caractère infectieux⁶¹. De nouvelles particules virales recombinées seraient capables de transférer l'ADN recombiné à de nouvelles cellules et même à l'entourage du participant⁶². Ce risque ne menace donc pas uniquement le participant. La qualification de ce risque dépend aussi du type de vecteur qui est employé. L'utilisation de rétrovirus entraîne un risque faible de recombinaison; le risque augmente avec l'utilisation d'adénovirus⁶³.

En outre, un risque supplémentaire est lié au fait que les vecteurs viraux sont susceptibles de déclencher une réaction immunitaire sévère chez le participant⁶⁴. En

58 R. WEISS et D NELSON, *loc. cit.*, note 5, p. A1.

59 ASSOCIATED PRESS, *loc. cit.*, note 5

60 R WEISS et D NELSON, *loc. cit.*, note 5, p. A7.

61 D. R. J. MACER, *op. cit.*, note 50, 272, 287.

62 A. KAHN, *loc. cit.*, note 7, p. 23; M. MEHTALI, *loc. cit.*, note 53, 1118.

63 Christian SCHATZ et Didier LAMY, «La greffe de gène n'est pas sans risque», (1994) 25 *La Recherche* 1122, 1123.

64 V. H. EISENBERG et J. G. SCHENKER, "Reproductive Health Care Policies around the World", (1997) 14 *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 297, 302; M. MEHTALI, *loc. cit.*, note 53, 1118.

septembre 1999, un essai clinique de phase 1 de thérapie génique, conduit à l'Université de Pennsylvanie aux États-Unis, entraîna la mort d'un adolescent de dix-huit ans, Jesse Gelsinger, souffrant d'une maladie héréditaire du foie⁶⁵. Gelsinger tomba dans un état critique peu après avoir reçu une dose élevée de particules d'adénovirus véhiculant le gène thérapeutique et succomba à une réaction immunitaire massive⁶⁶. Il semble que ce soit la première personne à décéder de la thérapie génique en tant que telle. On rapporta néanmoins un événement semblable peu de temps après au Canada. Cette fois, c'est un homme aux prises avec un cancer du cerveau en phase terminale qui décéda après s'être soumis à un essai clinique de thérapie génique à Toronto. Santé Canada conclut que la thérapie génique était responsable en partie du décès de James Dent.⁶⁷

À la suite du décès de Gelsinger et répondant à l'appel des NIH, des chercheurs impliqués dans les essais de thérapie génique à travers le monde rapportèrent 652 cas de réactions indésirables survenues lors de l'utilisation de vecteurs adénoviraux et jusque-là jamais encore rendues publiques. Les cas Gelsinger et Dent ne sont peut-être pas des cas isolés. En effet, les essais de thérapie génique se déroulent normalement sur des participants gravement malades, il est difficile de déterminer si les autres décès et réactions indésirables survenus durant les essais cliniques ont été causés par la technique de thérapie génique en tant que telle ou si les participants ont simplement succombé des suites de leur maladie⁶⁸. Quoi qu'il en

65 Sally LEHRMAN, «Virus Treatment Questioned after Gene Therapy Death», (1999) 401 *Nature* 517. Voir aussi Eliot MARSHALL, «Gene Therapy Death Prompts Review of Adenovirus Vector», (1999) 286 *Science* 2244.

66 Paul RECER, «Hearing Starts on New Controls on Experimental Gene Therapy», », (11 déc. 1999) *Fox News*, édition électronique.

67 Natalie SOUTHWORTH, «The First Death in Canada Linked To Gene Therapy Reveals Possible Undisclosed Risks Associated with the Experimental Treatment», (6 mars 2000) *The Globe and Mail*, édition électronique.

68 Voir ASSOCIATED PRESS, «Reports of Gene Therapy Effects Up», (31 janv. 2000), *Yahoo News*, [http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000131/pl/gene_therapy_1.htm].

soit, ces incidents ont sonné l'alarme quant aux risques que comporte la thérapie génique et aux connaissances limitées possédées à l'heure actuelle sur les virus⁶⁹.

On n'a jamais prétendu que l'expérimentation médicale était sans risque. Cependant, les techniques de thérapie génique en sont à leur début comparativement par exemple aux techniques de tests génétiques. L'état de la science dans le domaine de la thérapie génique demeure donc parsemé de nombreux inconnus. Les conséquences de l'introduction de variations dans la nature et la structure des vecteurs et des gènes ne peuvent encore faire l'objet de prédictions fiables. La thérapie génique soulève aussi des inquiétudes inhérentes à l'utilisation de tout matériel biologique, soit son instabilité et donc son imprévisibilité. De plus, l'absence de données sur l'impact à long terme de la thérapie génique soulève d'autres inquiétudes. Comme l'a noté le Groupe de travail des trois Conseils, «[l]ong-term follow up of already treated individuals is not available, and numbers of such individuals are small»⁷⁰. Cela rend donc la tâche encore plus difficile pour cerner avec exactitude tous les risques que comportent la thérapie génique ainsi que la probabilité de leur occurrence. Certes, les événements récents ont confirmé la présence de risques bien réels d'effets secondaires graves pouvant même être fatals lors d'essais cliniques de thérapie génique. Nous savons aussi que l'utilisation de matériel biologique modifié génétiquement emporte des risques pour le participant, certes, mais aussi pour la société lorsqu'on envisage le risque de modification accidentelle des cellules germinales ou encore le risque qu'un virus retrouve son pouvoir infectieux. L'ensemble de ces risques, connus et inconnus, et le manque de connaissances dans le domaine nous appellent donc à la plus grande prudence.

69 Voir Faye FLAM, «Gene Therapy's Dubious Ally», (7 fév. 2000) *The Inquirer*, édition électronique.

70 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *Guide d'éthique de la recherche avec des sujets humains, Rapport préliminaire du Groupe de travail des trois Conseils*, Ottawa, mars 1996, p. 15-5.

Il nous faut dès lors décider de l'acceptabilité de ces risques et si la réponse est positive, déterminer s'ils requièrent l'établissement de normes. Pour ce faire, les risques doivent être considérés par rapport aux bénéfices que la thérapie génique peut apporter. Pour le moment, les bénéfices sont très limités mais à plus long terme, les bénéfices potentiels que la thérapie génique laisse entrevoir pour le traitement de maladies jusqu'à maintenant incurables contribuent à l'acceptabilité de la poursuite d'essais cliniques malgré les risques qui y sont associés, mais bien sûr pas à n'importe quelles conditions. Ainsi, comme le souligne Mme Julia Black, «[gene therapy is] to some extent seen as questions of risk, but to a large extent seen in terms of the ethics of patient care. In other words, how the advances in genetic technology should be passed onto the patients, rather than what those advances should be»⁷¹. Il importe donc de voir comment l'on peut gérer les risques pour s'en prémunir autant que possible, et ce, d'autant plus que pour l'instant, la thérapie génique n'offre pratiquement pas de bénéfices. Les efforts pour trouver un traitement pour les maladies à partir du génie génétique ne doivent pas ébranler la protection vitale des participants et du reste de la société. Même s'il est vrai qu'on ne peut exclure complètement les risques liés à la thérapie génique, ceux-ci peuvent néanmoins être minimisés et gérés par l'établissement et la mise en application d'un cadre normatif. Comme l'a noté Anthony Ridgway de Santé Canada, «[g]ene therapy involves new techniques and potential risks to patients, and is the subject of public concerns, and so is a strong candidate for stringent regulation»⁷². Pour le moment, il est impossible d'envisager le déroulement d'essais cliniques de thérapie génique en dehors d'un cadre normatif rigoureux. Il devient donc impérieux de se demander si le corpus normatif existant peut offrir un encadrement adéquat, mais pour ce faire, il convient de qualifier juridiquement la procédure de thérapie génique

71 Julia Black, «Regulation as Facilitation: Negotiating the Genetic Revolution», (1998) 61 *The Modern Law Review* 621, 634.

72 Anthony RIDGWAY, «Regulation of Gene Therapy: The Canadian Approach», (1995) 23 *Biologicals* 31, 31.

Section 3 La qualification juridique de la thérapie génique somatique en droit québécois : soin innovateur ou expérimentation ?

Comme le souligne le professeur Guy Rocher, les « changements extrêmement rapides dans les sciences et les techniques (l'informatisation, par exemple, ou encore le génie génétique ou les connaissances scientifiques sur l'énergie) posent au droit une série de problèmes nouveaux et souvent urgents. Ces problèmes se ramènent tous à préciser quel type de régulation (législation, règlements, contrats, etc.) et quelles normes peuvent le mieux contrôler ces développements, protéger les individus, l'environnement, sans nuire par ailleurs au progrès scientifique et technologique ». ⁷³ En ce qui concerne l'arrivée et la multiplication des essais cliniques de thérapie génique dans les dernières années, il est justifié de se demander si le droit québécois actuel permet d'encadrer adéquatement la thérapie génique ou s'il vaut mieux lui créer un cadre spécifique de régulation. Devrait-on assujettir les essais cliniques de thérapie génique au régime de l'expérimentation ou à celui des soins innovateurs ou devraient-ils plutôt faire l'objet d'un régime spécifique et distinct? Bien plus qu'un simple exercice de catégorisation, cette question sous-tend l'application de régimes très différents de protection.

Au Québec, les atteintes à l'intégrité de la personne sont régies par le chapitre premier du *Code civil du Québec* où différents régimes de protection sont prévus en fonction de la nature de l'invasion. Ainsi, un régime a-t-il été prévu pour les soins à proprement parler, requis ou non par l'état de santé ⁷⁴, un autre pour l'aliénation d'une partie du corps ⁷⁵, et un autre encore pour les expérimentations ⁷⁶. Enfin, un régime a

73 Guy ROCHER, *Études de sociologie du droit et de l'éthique*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1996, p. 147.

74 C.c.Q., art. 11 18 et 23 à 25.

75 C.c.Q., art. 11, 19 et 23 à 25.

76 C.c.Q., art. 11, 20 à 25.

aussi été établi pour les soins innovateurs⁷⁷. En ce qui concerne les recherches en génétique humaine et les thérapies géniques, il n'existe pas de régime particulier.

Le régime juridique relatif aux soins est d'emblée écarté. Sans hésitation, les essais de thérapie génique n'ont pas encore acquis le statut de soin, reflet de la pratique médicale standard. Ne relevant pas du régime des soins, la thérapie génique semble spontanément avoir été associée au régime de l'expérimentation⁷⁸. L'article 21 du *Code civil du Québec* a cependant fait naître un nouveau régime en droit québécois, celui des soins innovateurs. Notion aux contours encore flous, ce régime mérite que l'on s'y attarde afin d'examiner la possibilité d'y assujettir la thérapie génique.

En Allemagne, les deux essais cliniques de thérapie génique menés avant 1996 ont en effet été considérés non pas comme de véritables essais cliniques mais plutôt comme des «tentatives de guérison» puisque qualifiés d'essais cliniques ils auraient contrevenu à la législation allemande sur les médicaments et auraient en conséquence été interrompus.⁷⁹ Au sein d'autres pays, l'on a recours à la thérapie génique sous le couvert du «compassionate use»⁸⁰. Pour le moment, il nous apparaît impossible de concevoir les essais cliniques de thérapie génique dans un cadre autre que celui de l'expérimentation où prévaut le développement des connaissances plutôt que le bien-être du patient, d'où l'intérêt d'examiner la notion de soins innovateurs pour mieux l'exclure.

77 C.c.Q., art. 21 al. 3.

78 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.6.

79 J. SIMON, J. VSTING et V. COLIN, *Regelungen zur Gentherapie und molekularen Medizin im internationalen Vergleich*, Lünenburg, 1996, p. 252 cité dans Damian KÖNIG, « Les mécanismes de régulation des thérapies géniques », (1998) 5 *Revue de droit suisse* 417, 440.

80 D. KÖNIG, *loc. cit.*, note 79, 440.

a) Soins, soins innovateurs et expérimentations : à la recherche de définitions

Alors qu'un consensus semble régner quant aux définitions de soin et d'expérimentation, la notion de soin innovateur demeure difficile à cerner. Bien que le débat soit encore ouvert à ce sujet, les soins innovateurs semblent a priori correspondre à une catégorie d'interventions médicales se situant entre la recherche et les soins. La doctrine et les divers textes normatifs ont retenu quelques éléments qui permettent de différencier ces concepts juridiques. Le législateur québécois ne nous éclaire malheureusement pas outre mesure sur ce qu'est un soin innovateur et ce, malgré l'occasion qu'il avait de le faire lors des modifications⁸¹ apportées en 1997 à l'article 21 C.c.Q. Il a préféré déléguer aux comités d'éthique des centres hospitaliers concernés la responsabilité de déterminer si une intervention entre ou non sous le régime des soins innovateurs, ou sous celui de la recherche. Il oppose cependant la notion de soin innovateur au concept d'expérimentation, qu'il ne définit pas non plus, et souligne que les soins innovateurs doivent être requis par l'état de santé. Le recours à un soin innovateur implique donc une finalité thérapeutique : «[n]e constituent pas des expérimentations les soins qui, selon le comité d'éthique, sont des soins innovateurs requis par l'état de santé de la personne qui y est soumise»⁸². Cette finalité thérapeutique se retrouve aussi dans la définition émise dans le *Rapport sur la recherche auprès des enfants* selon laquelle le soin innovateur est une «[i]ntervention nouvelle ou non standardisée, et non évaluée, dans le but d'offrir un bienfait direct au patient »⁸³.

81 Loi modifiant le Code civil en matière de recherche médicale, Deuxième session, 35^e législature, décembre 1997.

82 C.c.Q., art. 21, dernier paragraphe.

83 Rapporté dans CONSEIL NATIONAL DE LA BIOÉTHIQUE EN RECHERCHE CHEZ LES SUJETS HUMAINS, «Rapports des CER, La révision du Code civil du Québec et la recherche chez l'enfant», (1993) 4 no. 1 *Communiqué CNBRH* 4.

Ainsi, le but premier du soin innovateur est celui du traitement ou de la prévention chez un patient même s'il pouvait éventuellement permettre, de façon secondaire, le développement de nouvelles connaissances⁸⁴. Cette finalité oppose les soins innovateurs à l'expérimentation puisque cette dernière consiste d'abord en la vérification d'une hypothèse et en l'acquisition de nouvelles connaissances généralisables⁸⁵. L'expérimentation peut certes avoir des retombées bénéfiques incidentes mais l'objectif principal de l'expérimentation n'est pas à prime abord le bien-être des participants. Comme l'a souligné le Conseil de recherches médicales du Canada dans ses anciennes lignes directrices:

« Dans la mesure où l'innovation vise l'intérêt thérapeutique du patient, le traitement n'est pas assimilé à la recherche, bien que les résultats puissent présenter un grand intérêt et avoir une utilité considérable. »⁸⁶

Les soins innovateurs se démarquent aussi des soins standards même si tous deux partagent des visées bénéfiques⁸⁷. La dimension « nouvelle » qui caractérise les

84 Dale H. COWAN, « Innovative Therapy versus Experimentation », (1986) 21 :4 *Tort & Insurance Law Journal* 619, 621.

85 En l'absence de définition de l'expérimentation dans le *Code civil du Québec*, voir par exemple les documents suivants qui émettent une définition. Puisque le récent *Énoncé de politique des trois Conseils* présente une définition de la recherche au sens large, nous avons cru bon de retenir la définition contenue dans les précédentes *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets* qui se réfère spécifiquement à la recherche biomédicale : « ...le terme recherche désigne l'acquisition de données sur les personnes, par l'intervention ou autrement, acquisition allant au-delà de ce qui est nécessaire au bien-être immédiat de la personne individuelle. » Bien que son champs d'action soit limité aux États-Unis, le rapport Belmont jouit d'une grande autorité morale qui traverse les frontières à cause de sa rigueur. Il offre lui aussi une définition de l'expérimentation biomédicale : « An activity designed to test a hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships. Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective. »

86 CONSEIL DE RECHERCHES MEDICALES DU CANADA, *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains*, Ottawa, Ministre d'Approvisionnement et Services Canada, 1987, p. 9. Le nouvel *Énoncé de politique des trois Conseils* n'établit pas cette distinction, peut-être à cause de l'application désormais élargie à toute recherche avec des sujets humains. Concernant la recherche médicale, on aborde plus spécifiquement les essais cliniques, la recherche en génétique humaine et la recherche avec des gamètes, des embryons ou des fœtus, aux chapitres 7, 8 et 9 »

87 La pratique standard fut définie par le *rapport Belmont* de la manière suivante : « Interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient or client and that have a

soins innovateurs les distingue néanmoins des soins standards. Le rapport Belmont qui a consacré la notion de soin innovateur met en lumière cette caractéristique :

« When a clinician departs in a significant way from standard or accepted practice, the innovation does not, in and of itself, constitute research. The fact that a procedure is 'experimental', in the sense of new, untested or different, does not automatically place it in the category of research. »⁸⁸

Alors que «la pratique médicale repose sur l'exploitation des connaissances acquises pour traiter les patients»⁸⁹, les soins innovateurs, comme l'expérimentation, représentent un écart dans l'utilisation de traitements, produits, appareils déjà acceptés par la pratique médicale. Ils revêtent ainsi un caractère de nouveauté par rapport aux soins standards. Le soin innovateur se distingue cependant de l'expérimentation quant au degré d'écart qui le sépare du soin standard⁹⁰.

Dans son mémoire, l'auteure Isabelle Panisset a suggéré une autre définition de soins innovateurs. Ceux-ci seraient des « [s]oins ou traitements qui sont utilisés pour une autre fin que celle pour laquelle ils ont été approuvés. »⁹¹ L'innovation correspond aux nouvelles combinaisons de médicaments, aux utilisations de médicaments à des fins autres que celles initialement approuvées et aux modifications de techniques chirurgicales standardisées ou d'appareils médicaux auxquels les

reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is to provide diagnosis, preventive treatments or therapy to particular individuals. » THE NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECT OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, *The Belmont Report Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, 18 avril 1979, [<http://ohsr.od.nih.gov/mpa/belmont.php3>], Part A.

88 *Id.*

89 Nuala P. KENNY, « Traitements nouveaux et novateurs », (avril/mai 1992) 3 : 1 *Communiqué CNBRH*, 1, 1.

90 D.H. COWAN, *loc. cit.*, note 84, 621.

91 Isabelle PANISSET, *L'innovation médicale et la pratique : aspects juridiques et applications*, mémoire de maîtrise, Sherbrooke, Université de Sherbrooke, 1990, cité dans Jacques GAUTHIER et Alex K. PATERSON, *L'expérimentation*, Montréal, Association des hôpitaux du Québec, collection Code civil du Québec, 1993, p. 6.

médecins auront recours, par exemple, en cas d'urgence ou pour des raisons de compassion⁹². On pourrait ainsi penser par exemple à un médicament testé sur les nouveau-nés dont on voudrait maintenant élargir l'utilisation aux enfants⁹³, de même qu'à un médicament produit initialement comme anti-épileptique mais qui possédant par ailleurs une propriété anti-psychotique, serait utilisé pour cette nouvelle fin⁹⁴. L'inexactitude scientifique est alors reléguée au second plan, devancée par le meilleur intérêt du patient.

Il ne fait donc aucun doute que les soins innovateurs chevauchent l'expérimentation et les soins standards. Pour plusieurs auteurs et organismes, comme dans nombreux textes normatifs, c'est l'objectif principal poursuivi par le professionnel lors de l'intervention qui est le critère déterminant qui dicte la qualification de l'acte⁹⁵. Les soins innovateurs ont un but avant tout thérapeutique même si les risques et bénéfices sont encore difficile à évaluer. Ils doivent être requis par l'état de santé de la personne concernée, ce qui dépasse largement la simple

92 N.P. KENNY, *loc. cit.*, note 89, 2. Il est intéressant de noter que les professeurs Kouri et Philips-Nooten font une interprétation différente des soins innovateurs. Pour eux, les deux premières phases d'un essai clinique ne peuvent habituellement pas être considérées comme des soins innovateurs. Cependant, à partir de la troisième phase, alors que l'efficacité du médicament a fait ses preuves mais que des inconnues subsistent, nous entrons dans le domaine des soins innovateurs. Selon eux, les soins innovateurs correspondent aux stades suivant immédiatement l'expérimentation. . Robert P. KOURI et Suzanne PHILIPS-NOOTENS, « L'expérimentation et les soins innovateurs : l'article 21 C.c.Q. et les affres de l'imprécision », (1996-97) 27 *R.D.U.S.* 93, 111 Nous n'adhérons pas à cette interprétation, situant plutôt les soins innovateurs dans le contexte expliqué plus haut.

93 Communication personnelle avec le Dr. Philippe Chessex, ancien président du comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Ste-Justine, décembre 1999.

94 Jacques GAUTHIER et Alex K. PATERSON, *L'expérimentation*, Montréal, Association des hôpitaux du Québec, collection Code civil du Québec, 1993, p. 6.

95 R. P. KOURI et S. PHILIPS-NOOTENS, *loc. cit.*, note 92, 107; Andrée LAJOIE, Patrick. A. MOLINARI et Jean-Marie AUBY, *Traité de droit de la santé et des services sociaux*, Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 1981, p. 346 et suiv.; Jean-Louis BAUDOUIN, « L'expérimentation sur les humains : un conflit de valeurs », (1981) 26 *Revue de droit McGill* 809, 846 et suiv. ; Charles R. MCCARTHY, « Regulatory Aspects of the Distinction Between Research and Medical Practice », (1984) 6 :3 *IRB* 7, 7 ; D. H. COWAN, *loc. cit.*, note 84, 620 ; Jean-Noël RINGUET, *Mémoire sur l'avant-projet de loi modifiant le Code civil en matière de recherche médicale présenté à la Commission des institutions de l'Assemblée Nationale du Québec*, 4 mars 1998 [[http :www.saglac.qc.ca/~jringuet/art21.html](http://www.saglac.qc.ca/~jringuet/art21.html)], p. 4 ; France ALLARD, « Les droits de la personnalité », dans ÉCOLE DU BARREAU (dir.), *Personnes, familles et*

espérance de bienfaits pour cette personne. À cela, permettons-nous d'ajouter, comme autre critère distinctif, le caractère expérimental du soin innovateurs. Il n'est toutefois pas toujours simple de décider si une intervention est un soin innovateur ou une expérimentation comme le souligne à juste titre C. R. McCarthy:

« At either end the distinction between research and standard practice is clear. For example, most routine care provided under the auspices of Medicare or Medicaid involves the normal practice of medicine and is not research. At the other end of the spectrum, when drugs or devices are tested in initial stages on patients, or when volunteers who are considered to be normal are requested to take risks that offer them no direct benefits, when patients undergo procedures to provide data that will increase scientific information but offer them no direct therapeutic benefit, research is involved. However, when patients are treated with drugs that are approved for standard practice by the Food and Drug Administration (FDA), but these drugs are used at dosage levels or for purposes that have not been directly approved by FDA, the decision as to whether or not research is involved can be a difficult one. »⁹⁶

En effet, les critères qui permettent de cerner la notion de soin innovateur ne vont pas sans soulever plusieurs questions. Il est difficile d'évaluer à partir de quel moment le niveau de risques empêche l'intervention d'avoir des visées principalement thérapeutiques et fait en sorte qu'il s'agit d'une expérimentation dont l'évaluation éthique est essentielle. Il reviendra aux membres de comités d'éthique de la recherche d'effectuer cette lourde tâche. La question est de savoir s'ils sont bien armés pour ce rôle.

L'insertion d'un régime relatif au soin innovateur se justifie toutefois par le fait que la pratique de la médecine ne se reflète pas tout à fait dans la structure

successions, vol. 3, Collection de droit 1995-96, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1996, p. 55, à la page 62.

96 C. R. MCCARTHY, *loc. cit.*, note 95, 7.

dichotomique entre soins standards et expérimentation. La réalité révèle l'utilisation courante de plusieurs méthodes qui n'ont jamais été prouvées et l'adaptation fréquente de traitements qui ne font pas toujours l'objet d'analyses structurées⁹⁷. Les médecins doivent en effet bénéficier d'une certaine liberté dans l'exercice de leur profession. Ainsi, y a-t-il cette zone grise qui se situe à mi-chemin entre les soins standards et l'expérimentation.

A priori, la thérapie génique présente plusieurs similitudes avec des techniques déjà approuvées telles que les vaccins et les greffes. Les vaccins tout comme la thérapie génique font appel aux vecteurs viraux et aux plasmides d'ADN⁹⁸. Quant aux greffes, nombreux sont les auteurs qui font le rapprochement entre les essais cliniques de thérapie génique et les greffes d'organes⁹⁹. Dans le cadre de l'enquête menée au Canada par la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, Lynn Prior qui s'est penchée sur la thérapie génique, affirme que «les applications les plus probables de la thérapie génique sont très proches d'interventions médicales bien acceptées, comme la greffe d'organes»¹⁰⁰. Le Comité consultatif national d'éthique, en France, en est arrivé à la même conclusion : «l'éventuelle application d'une thérapie génique de cellules somatiques chez un sujet malade n'est pas fondamentalement différente de la greffe d'organes, de moelle en particulier»¹⁰¹. Axel Kahn conforte ce lien qui unit la thérapie génique et les greffes d'organes :

«Or, la greffe d'organe pour traiter une maladie génétique peut être, d'une certaine manière, considérée déjà comme une thérapie génique puisque son but est bien de remplacer un tissu contenant le gène malade par

97 N.P. KENNY, *loc. cit.*, note 89, 1.

98 Voir Margaret A. Liu, «Where are we going? Vaccines in the 21st century», (1999) 319 *BMJ* 1301; David B. Weiner et Ronald C. Kennedy, «Genetic Vaccines», (1999) 281 *Scientific American* 50.

99 Voir entres autres A. Mauron, *loc. cit.*, note 9, 1552; L. WALTERS et J.G. PALMER, *op. cit.*, note 12, p. 36.

100 L. PRIOR, *op. cit.*, note 47, p. 7.

101 COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur la thérapie génique*, n° 22, Paris, 13 décembre 1990, [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/q_022.htm].

un nouveau tissu qui contiendra un gène normal. L'idéal paraît donc évidemment, au lieu de remplacer la totalité de l'organe, et par conséquent la totalité des gènes, de n'apporter ou de ne modifier que le gène dont l'anomalie, chez le malade, est responsable de la symptomatologie. »¹⁰²

Ainsi, il est possible d'affirmer que la thérapie génique dérive de techniques de greffes et de vaccins qui font déjà partie de la pratique médicale. Elle a cependant ceci de particulier, qu'elle a recours au génie génétique et notamment aux organismes génétiquement modifiés. Il faut donc s'interroger sur la portée de cet écart ainsi créé envers les utilisations standards. Ce n'est pas sans conséquence, car les mécanismes qui assurent la protection des individus, notamment le processus d'évaluation éthique, varient en fonction du régime juridique dans lequel on se trouve pour assurer la protection du patient/participant.

b) Le processus d'évaluation éthique

D'une part, bien que les soins innovateurs soient prévus spécifiquement à l'article 21 du *Code civil du Québec*, ils ne concernent pas que les mineurs ou majeurs inaptes:

«On doit noter ici la position plutôt illogique de ce quatrième alinéa qui de par son emplacement ne devrait viser que les mineurs et les majeurs inaptes, alors que de par sa formulation, il semble bien introduire une distinction générale. En effet, cet alinéa parle de la personne «qui s'y soumet»; cette expression est celle employée pour les personnes capables (cf. art. 20), alors que lorsqu'il est question d'un incapable, le législateur parle des personnes qui y sont «soumises» (art. 21) : seul le passif est utilisé à propos de l'expérimentation dans les cas concernant les incapables, la forme active du verbe étant réservée aux personnes capables. Il semblerait donc que le législateur ait voulu, dans cet alinéa excluant de

102 A. KAHN, *loc. cit.*, note 7, p. 4.

l'expérimentation les soins innovateurs, viser les personnes capables aussi bien qu'incapables. Sa place s'expliquerait alors par l'utilité plus grande d'exclure ces soins du domaine de l'expérimentation pour un incapable, puisque, ainsi on échappe pour eux aux dispositions restrictives concernant l'expérimentation pour cette catégorie de personnes.»¹⁰³

D'autre part, le dernier alinéa de l'article 21 C.c.Q. est clair et soustrait les soins innovateurs au régime de l'expérimentation d'où leur inadéquation pour la thérapie génique. La qualification juridique d'une intervention en tant que soin innovateur entraîne donc l'application des règles relatives aux soins ordinaires qui sont moins protectrices que celles sur l'expérimentation¹⁰⁴.

Puisqu'une expérimentation fait appel à des procédures dont l'efficacité clinique n'a pas encore été démontrée, les individus qui s'y soumettent encourent une plus grande part de risques et ne retirent pas nécessairement d'effets bénéfiques puisque tel n'est pas le but visé par l'intervention. On a conséquemment attribué à l'expérimentation un régime beaucoup plus protecteur. On requiert une évaluation éthique et scientifique des protocoles par un comité d'éthique de la recherche avant que ne débute l'expérimentation¹⁰⁵. L'obtention d'un consentement éclairé pour participer à une expérimentation nécessite une plus grande divulgation d'informations

103 Mireille D.-CASTELLI et Marlène CADORETTE, «L'expérimentation biomédicale et l'inviolabilité de la personne: autodétermination ou protection de l'intégrité physique », (1994) 25 *R.G.D.* 173, 194-195. Voir avis contraire dans COMITÉ D'EXPERTS SUR L'ÉVALUATION DES MÉCANISMES DE CONTRÔLE EN MATIÈRE DE RECHERCHE CLINIQUE, *Rapport sur l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec*, 1995, Annexes, p. 71.

104 C.c.Q., art. 10 à 18. Voir, COMITÉ D'EXPERTS SUR L'ÉVALUATION DES MÉCANISMES DE CONTRÔLE EN MATIÈRE DE RECHERCHE CLINIQUE, *op. cit.*, note 103, Annexes, p. 71.

105 L'art. 21 C.c.Q. oblige les chercheurs à soumettre les projets de recherche requérant la participation de mineurs ou de majeurs inaptes à l'évaluation d'un comité d'éthique. En ce qui concerne l'expérimentation avec des adultes aptes, l'approbation par un comité d'éthique n'est pas requise par la loi. Cependant, la règle 1.1 de l'*Énoncé de politique* des trois Conseils et l'art. 25 du *Code de déontologie* de l'Association médicale canadienne exigent que toute recherche menée avec des sujets humains soient évaluée et approuvée par un comité d'éthique à la recherche. Même les institutions qui ne sont pas régies par l'*Énoncé de politique* des trois Conseils, par exemple Phoenix International et Procréa Inc., soumettent volontairement leur projet de recherche à l'examen d'un comité d'éthique.

du chercheur/médecin au participant/patient¹⁰⁶. Finalement, l'on accorde beaucoup plus d'attention au caractère libre du consentement lorsque celui-ci concerne la participation à un projet de recherche, le mineur pouvant refuser d'y participer¹⁰⁷.

Soumis au régime des soins, les soins innovateurs échappent du coup à toute évaluation, contrôle ou suivi serré d'un comité d'éthique de la recherche. Les projets doivent être soumis à un comité d'éthique de la recherche pour que celui-ci décide de la qualification de l'intervention. Mais contrairement à l'expérimentation, une intervention qui est considérée par le comité d'éthique comme un soin innovateur, n'aura pas besoin d'être évaluée en tant que telle. Ceci est problématique dans le cadre de la thérapie génique compte tenu des nombreuses incertitudes qui l'entourent. Les soins innovateurs ne requièrent pas non plus l'élaboration d'un protocole de recherche. En pratique, il semble toutefois que l'on surveille les adaptations et modifications apportées aux traitements afin d'évaluer les bienfaits et les risques de préjudices bien qu'on ne les assujettisse pas toujours à une analyse structurée comme celle d'un comité d'éthique¹⁰⁸.

Toutefois, cette absence dans le *Code civil du Québec* de mécanisme officiel d'évaluation des soins innovateurs, par exemple par un comité d'éthique, est critiquable car les soins innovateurs peuvent comporter des risques pour le patient puisque subsistent encore beaucoup d'éléments inconnus. Un groupe de travail du CNBRH¹⁰⁹ sur la recherche auprès des enfants a d'ailleurs recommandé dans son rapport que le recours aux thérapies novatrices soit différencié des thérapies prouvées et que ces nouvelles thérapies fassent l'objet d'examen éthiques par un organisme

106 *Weiss c. Salomon*, [1989] R.J.Q. 731 (C.S.) et *Halushka c. University of Saskatchewan*, (1965) 53 D.L.R. (2d) 436 (C.A. Sask.).

107 C.c.Q., art. 21 et CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA *op. cit.*, note 13, règle 2.7.

108 N.P. KENNY, *loc. cit.*, note 89, 1.

109 Aujourd'hui, le CNERH, Conseil national d'éthique en recherche chez l'humain.

institutionnel approprié¹¹⁰. Dans la même veine, Levine a fait état de la similarité entre la recherche thérapeutique et la thérapie innovatrice et a déclaré que la thérapie innovatrice devrait être révisée et conduite comme s'il s'agissait de recherche¹¹¹. Les auteurs du rapport Deschamps ont recommandé eux aussi que les soins innovateurs soient soumis aux mêmes mécanismes de contrôle et d'évaluation que la recherche biomédicale¹¹². Finalement, notons les commentaires des auteures Castelli et Cadorette :

«Les thérapies innovatrices se rapprochent trop de l'expérimentation en raison de leur incertitude pour les laisser réglementer par les seules dispositions concernant le traitement médical traditionnel. Les assimiler à une expérimentation semble plus protecteur pour le patient-sujet.»¹¹³

S'il est possible d'affirmer que la thérapie génique dérive de techniques de greffes et de vaccins qui font déjà partie de la pratique médicale, elle présente néanmoins la spécificité d'impliquer le recours au génie génétique et particulièrement aux organismes génétiquement modifiés, d'où l'intérêt de se questionner sur la portée d'un tel écart par rapport aux utilisations standards.

110 « Recommandations révisées du Rapport sur la recherche auprès des enfants du CNBRH », (1993) 4 :1 *Communiqué CNBRH* 8, 8 et 10.

111 Robert J. LEVINE, «The Boundaries between Biomedical or Behavioral Research and the Accepted Routine Practice of Medicine», dans THE NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECT OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH,, *op. cit.*, note 87, App. 1.

112 COMITÉ D'EXPERTS SUR L'ÉVALUATION DES MÉCANISMES DE CONTRÔLE EN MATIÈRE DE RECHERCHE CLINIQUE, *Rapport sur l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec*, 1995, Annexes, p. 71.

113 M. D.-CASTELLI et M. CADORETTE, *loc. cit.*, note 103, 215.

c) Des arguments en faveur d'une qualification d'expérimentation

Comme pour le moment, la distinction entre l'expérimentation et le soin innovateur joue un rôle clé dans la détermination du régime applicable¹¹⁴, cela justifie à bon droit l'importance de qualifier juridiquement la thérapie génique d'expérimentation. L'utilisation du génie génétique rend-il la thérapie génique trop différente des techniques thérapeutiques approuvées pour pouvoir la considérer comme un soin innovateur?

Bien qu'il s'agisse d'un champ de la médecine moderne en pleine expansion, la thérapie génique demeure un monde parsemé d'inconnues. Malgré une dizaine d'années d'essais, on en est toujours à jongler avec quantité d'enjeux scientifiques difficiles à résoudre et loin d'être dénués de tout sérieux¹¹⁵. Les risques sont nombreux et inconnus pour les individus qui se soumettent à ce type d'intervention et peu de bénéfices directs sont escomptés pour le moment.

De plus, la thérapie génique en est encore au stade de l'acquisition de connaissances et de la vérification des hypothèses. L'objectif premier n'est pas thérapeutique même si les effets bénéfiques incidents sont appréciés. À preuve, des protocoles sur la recherche en oncologie permettent l'administration simultanée de soins traditionnels pour le cancer durant les essais de thérapie génique¹¹⁶. De par sa nature, sa finalité et les risques qu'elle comporte, la thérapie génique doit recevoir, à notre avis, le statut d'expérimentation.

114 C.c.Q., art. 20 et 21 et CONSEIL DE RECHERCHES MEDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 86.

115 *Supra*, p. 17, paragraphe b).

116 Un protocole de recherche clinique torontois informe les participants potentiels sur les buts du transfert de gènes de la façon suivante : « While its hoped that this treatment will eventually be of some value in the treatment of cancer it is important to realise that very little information is available about this new form of therapy. Thus you should understand that it is unlikely that this treatment approach will significantly benefit you. Indeed the main purpose of this study is to determine what dose level is safe for use in future patients. » A.K. STEWART, N. LASSAM, F.L. GRAHAM et J. GAULDIE, «Clinical Protocol, A Phase I Study of Adenovirus Mediated

Il est possible d'établir un parallèle avec les xénogreffes. Malgré le fait évident que ces dernières sont un prolongement des greffes d'organes, leur pratique n'est pas très développée et les risques sont toujours inconnus. Pour ces raisons, les xénogreffes relèvent plutôt du domaine de l'expérimentation¹¹⁷. De la même façon, les thérapies géniques s'écartent trop de la pratique standard à cause de leur caractère extrêmement expérimental et il est impossible, pour la protection des gens, de qualifier ces pratiques de soins innovateurs.

De surcroît, l'absence de mécanismes d'évaluation qui caractérise le régime applicable aux soins innovateurs fait, nous semble-t-il, de ce régime un encadrement inadéquat pour les thérapies géniques. Soumettre les thérapies géniques au régime des soins innovateurs relèverait d'une entreprise intellectuelle hautement hasardeuse qui compromettrait la sécurité des participants. Les risques et inconvénients que peuvent subir les patients dans ce domaine de pointe sont beaucoup trop élevés pour soustraire les essais de thérapie génique à toute évaluation et contrôle strict. Les thérapies géniques tout au contraire nécessitent à notre avis d'être encadrées par des limites bien définies, un suivi éthique rigoureux de la part d'un organe spécialisé et ce, d'autant plus que l'arrivée de la thérapie génique sur les cellules germinales n'est peut-être pas aussi lointaine que nous le croyons.

Toutes ces raisons nous amènent donc à conclure que la thérapie génique somatique ne devrait pas relever, d'un point de vue juridique, du régime des soins innovateurs mais bel et bien de celui de l'expérimentation. Cette qualification est d'ailleurs celle endossée par le Conseil de recherches médicales du Canada¹¹⁸.

Gene Transfer of Interleukin 2 cDNA into Metastatic Breast Cancer or Melanoma», (20 juil. 1997) 8 *Human Gene Therapy* 1403, 1403 35 suiv.

117 Édith-Geneviève GIASSON, *Xénotransplantation et gestion des risques : peut-on préserver le bien-être collectif?*, mémoire de maîtrise, Montréal, Faculté de droit, Université de Montréal, 1999, p. 30 et suiv; Thérèse LEROUX, «Aspects juridiques des xénotransplantations», (1998) 128 *Journal suisse de la médecine* 982, 983.

118 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 8.5. Cette position est aussi partagée par le COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13; les

Ainsi, le terme «thérapie génique», employé dans la majorité de textes et des discussions, porte en lui-même à confusion puisqu'il réfère d'un point de vue littéraire à un acte thérapeutique alors que pour le moment, la thérapie génique n'en est qu'à l'étape des essais cliniques¹¹⁹. Il semble que l'on ait choisi de parler de thérapie parce qu'avec ce terme, on voulait favoriser des technologies qui auraient sans doute suscité une opposition plus grande si on avait employé une expression comme le génie génétique humain, et ce, alors que les années 70 recelaient déjà de houleux débats et de vives oppositions face aux recherches et interventions dans le domaine de la génétique¹²⁰. De façon à être de concert avec le reste de la littérature sur cet aspect conceptuel, nous utilisons, nous aussi, l'expression «thérapie génique» tout au long de ce travail en gardant à l'esprit toutefois que l'expression est utilisée de façon prématurée.

Cet exercice de qualification juridique nous a permis de conclure que la thérapie génique est de l'ordre de l'expérimentation. Cette réponse soulève néanmoins une seconde question. S'agit-il d'une expérimentation au même titre que les autres? De façon plus précise, nous pouvons nous demander si les risques biologiques préalablement énumérés font en sorte que ce type d'expérimentation mérite la mise en place d'un régime juridique spécifique. Comme l'a noté l'UNESCO : «plus la thérapie génique se rapproche des autres thérapies, plus les procédures d'évaluation des recherches devraient être assimilées aux procédures

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M (les lignes directrices des NIH ont été amendées en 1990 afin d'inclure des directives pour les essais cliniques de transfert génique); ainsi que par le COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13, p. 11, 13 et rec. 7.3 et le GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Note of the Eighteenth Meeting*, 25 février 1998, [<http://www.doh.gov.uk/genetics/gtac18.htm>]; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Note of the Twentieth Meeting*, 15 juillet 1998, [<http://www.doh.gov.uk/genetics/gtac20.htm>]).

119 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 10; D. KÖNIG, *loc. cit.*, note 79, 417 et 445.

120 ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE ET LA CULTURE, COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE, *op. cit.*, note 8, p. 31.

classiques, lorsque les techniques d'insertion génique sont standard»¹²¹. A contrario, elle mérite un régime d'évaluation spécifique. À cet effet, il est pertinent d'entreprendre une analyse comparative de divers modèles de régulation appliqués aux essais cliniques de thérapie génique.

¹²¹ ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE ET LA CULTURE, COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE, *op. cit.*, note 8, p. 43.

Chapitre II

UN SURVOL DES MODÈLES D'ENCADREMENT NORMATIF : LE CANADA, LA FRANCE, LES ETATS-UNIS ET LE ROYAUME-UNI

«Le recours par le législateur à l'aide du droit comparé ne peut que devenir plus fréquent à notre époque, où l'on n'attend plus du droit, seulement, qu'il fasse régner l'ordre, mais où l'on veut par le moyen de lois nouvelles, transformer plus ou moins radicalement la société. » (René David et Camille Jauffret-Spinosi) ¹²²

Étant donné les implications importantes de la thérapie génique, la question qui nous préoccupe maintenant est celle de la nécessité –ou non- de créer un régime spécifique en droit québécois et canadien pour contrôler et réduire les risques liés aux essais cliniques de thérapie génique. Dans la recherche d'un meilleur encadrement normatif pour le déroulement de la thérapie génique au Canada (Québec), nous entreprendrons une étude de droit comparatif afin d'étudier de quelle façon les risques biologiques de la thérapie génique se reflètent actuellement dans le choix des normes et des organismes régulateurs. L'examen et la comparaison de différents modèles normatifs s'avère une approche particulièrement intéressante puisqu'elle permet d'abord de mieux connaître notre propre droit, d'en identifier les lacunes et finalement, de l'améliorer grâce aux expériences étrangères. À cette fin, nous nous pencherons sur l'encadrement actuellement en place au Canada (Québec) (Section 1), en France (Section 2) , aux États-Unis (Section 3), et enfin au Royaume-Uni (Section 4).

¹²² René DAVID et Camille JAUFFRET-SPINOSI, *Les grands systèmes de droit contemporains*, Paris, Éditions Dalloz, 1992, p. 5.

Nous nous contenterons de présenter dans le cadre de ce deuxième chapitre les modèles normatifs et les structures mises en place pour appliquer chacun des modèles. À cette fin, nous emploierons un spectre d'analyse bien précis. Nous évaluerons systématiquement la définition juridique attribuée à la thérapie génique somatique à travers un inventaire des normes applicables (paragraphe 1) et la mise sur pied de structures d'évaluation dans le pays (paragraphe 2). Mentionnons néanmoins que la dimension concrète du contenu des normes fera l'objet d'une discussion dans le dernier chapitre.

Avant de passer en revue le cadre normatif de chacun des pays retenus, il est aussi important de noter que nous avons adopté une conception pluraliste du droit. Le dogme de la souveraineté absolue de la loi étatique nous apparaît trompeur. Dans le domaine des biotechnologies, des groupes directement impliqués dans les biotechnologies, par exemple, le Conseil de recherches médicales du Canada, élaborent, interprètent, appliquent et font respecter des normes pour la recherche financée par les fonds publics. Pour les positivistes, ces normes ne font pas partie du droit puisque selon leur approche seul le droit étatique forme le droit posé¹²³. S'écartant de cette approche moniste du droit qui ne reconnaît qu'un seul ordre juridique, celui de l'État, nous adhérons plutôt à l'idéologie du pluralisme juridique qui prend mieux en considération les nouvelles réalités sociales du droit. Le pluralisme juridique reconnaît au sein d'une société donnée, plusieurs ordres juridiques. L'auteur Jean-Guy Belley a adopté une définition générique et opératoire du droit englobant les pratiques de régulation sociale qui traduisent l'intervention des détenteurs de pouvoir et qui obéissent aux exigences de modèles d'intervention institutionnalisés¹²⁴. Le professeur Guy Rocher pour sa part reconnaît aussi le pluralisme des ordres juridiques en démontrant l'applicabilité des caractéristiques de l'ordre juridique étatique à d'autres

123 C. GRZEGORCZYK, F. MICHAUD, et M. TROPPER, *Le positivisme juridique*, Paris, Story-Scientia, L.G.D.J., 1992, p. 281-282.

124 Jean-Guy, BELLEY, «L'État et la régulation juridique des sociétés globales -Pour une problématique du pluralisme juridique», (1986) 18.1 *Sociologie et société*, 11, 11.

ordres juridiques non-étatiques¹²⁵. Ainsi, nous avons choisi d'adhérer à l'approche pluraliste qui reflète plus adéquatement, selon nous, le contexte juridique et social qui entoure le développement des biotechnologies et par le fait même de la thérapie génique.

Ainsi, alors que certains craignent le développement arbitraire de la génétique dû à l'absence d'un quelconque cadre normatif, en jetant un coup d'œil aux structures déjà mises en place pour réglementer le champ de la génétique et de la génomique, on se retrouve devant un nombre impressionnant de conventions et de déclarations internationales, de lois, d'énoncés, de codes d'éthique, de lignes directrices et de recommandations issues de rapports. Il existe une multiplicité d'autorités gouvernementales, de comités d'éthique, de comités consultatifs, d'organismes professionnels, d'associations d'industries, de regroupements de patients qui ont émis des principes afin d'assurer un développement éthique du développement de la recherche génétique et génomique¹²⁶, duquel participe la thérapie génique.

En ce qui concerne plus spécifiquement la thérapie génique, la plupart des pays ont choisi d'encadrer les essais cliniques de thérapie génique en les rattachant à la régulation de la recherche sur les êtres humains et/ou celle des médicaments. Tel est le cas par exemple de l'Allemagne, de l'Australie, du Canada, du Danemark, de l'Espagne, des États-Unis, de la Grande-Bretagne, de la Grèce, de l'Irlande, de l'Italie, des Pays-Bas, du Portugal, de la Suède et de la Suisse à l'exception du canton de Genève¹²⁷. Dans certains pays, la législation sur la procréation médicalement assistée ou sur l'embryon vient aussi réguler indirectement le déroulement des essais cliniques de thérapie génique en interdisant la création d'embryons *in vitro* pour la recherche, en imposant des limites comme l'obligation que la recherche sur les pré-embryons viables

125 G. ROCHER, *op. cit.*, note 73, p. 138.

126 Pour un aperçu des normes issues de ces divers organismes tant au niveau international, régional que national, consulter le site HUMGEN à l'adresse électronique suivante : [<http://www.humgen.umontreal.ca>].

127 D. KÖNIG, *loc. cit.*, note 79, 422. Voir *Règlement genevois du 13 avril 1994 concernant les recherches cliniques comportant des interventions relevant du génie génétique humain* (K 24).

ne vienne pas modifier le patrimoine génétique de l'embryon¹²⁸ ou carrément en interdisant toute recherche sur l'embryon¹²⁹. La France de son côté a créé un encadrement spécifique à la thérapie génique¹³⁰.

Par ailleurs, il ne suffit pas de disposer d'un encadrement normatif pour limiter les risques, encore faut-il que quelqu'un procède concrètement à l'évaluation de ceux-ci, d'où l'intérêt dans un second temps d'examiner les structures d'évaluation. En effet, l'existence d'institutions qui ont pour fonction de veiller à la protection des participants et de la santé publique durant tout le déroulement des essais cliniques de thérapie génique est un élément très important dans un système de régulation des biotechnologies. Il est en effet primordial que les essais cliniques ne puissent débiter sans une évaluation des risques et un suivi des essais cliniques par des institutions appropriées. Pour l'étude des structures d'évaluation mises en place dans les pays, nous observerons leur constitution, leur mandat, leur composition et leurs fonctions.

Section 1 Le Canada (province de Québec) : l'absence de mécanisme spécifique

Le Canada n'est pas inactif dans le domaine de la thérapie génique. Bien que dans une moindre mesure qu'aux États-Unis, au Royaume-Uni ou encore en France, des essais cliniques y sont présentement en cours¹³¹. D'emblée, on a choisi d'appliquer aux essais cliniques de thérapie génique les règles (paragraphe a) et le type d'évaluation (paragraphe b) qui sont habituellement destinés aux drogues et aux

128 C'est le cas de l'Espagne avec la « Loi n°35/1988 relative aux techniques de procréation médicalement assistée » (1989) 40 : 1 *Recueil international de législation sanitaire* 84 et du Royaume-Uni avec le « Human Fertilisation and Embryology Act 1990, (c.37) », (1991) 42 : 1 *International Digest of Health Legislation* 69, art. 1.4 et 2.4 de l'annexe.

129 Notamment la Suisse, l'Allemagne sauf s'il y a un bénéfice direct pour l'embryon, et l'Autriche.

130 *Code de la santé publique*, art. L. 1261-1.

131 On mène au Canada 2,1 % des essais cliniques de thérapie génique. Voir Wiley Journal of Gene Medicine web site, [<http://www.wiley.co.uk/genmed>]

expérimentations. Ce modèle normatif se caractérise ainsi par une absence de mécanisme spécifique à la thérapie génique.

a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique

Il est très intéressant d'observer la façon dont le Canada, et plus précisément le Québec, encadrent au niveau juridique les essais cliniques de thérapie génique parce que le législateur québécois et le Conseil de recherches médicales du Canada ont eu tous deux récemment l'occasion d'apporter des modifications aux normes relatives à la recherche biomédicale¹³². Malgré tout, au Canada, on se réfère pour l'encadrement de la thérapie génique aux systèmes de régulation préexistants, celui de l'expérimentation (i) et celui des médicaments (ii). On tente par ailleurs de légiférer sur la thérapie génique germinale à travers le spectre des techniques de reproduction humaine (iii).

i) La thérapie génique comme expérimentation

Au niveau provincial, il n'existe aucun instrument législatif ou réglementaire québécois dédié au génie génétique et encore moins à la thérapie génique. Le Conseil de la santé et du bien-être a identifié, en 1997, un déficit d'orientation et d'application au Québec concernant entre autres l'encadrement et le contrôle efficace et efficient de la recherche et de la médecine génétique, le consentement libre et éclairé, la gestion adéquate de l'information génétique, la confidentialité de l'information génétique, la place de la génétique dans la médecine de demain et le lien entre la génétique et les politiques de santé publique¹³³, et ce, malgré le fait que la

¹³² Le législateur québécois a rédigé un nouvel article 21 dans le *Code civil du Québec* dont la version finale fut adoptée en 1997. Le Conseil de recherches médicales du Canada s'est joint au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et au Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH) en 1994 pour former le Groupe de travail des trois Conseils et adopter une position commune quant à la recherche. Après plusieurs années et quelques documents de réflexion pour susciter les débats, ils ont émis en août 1998 un nouvel énoncé de politique, l'*Énoncé de politique : Éthique de la recherche avec des sujets humains*.

¹³³ CONSEIL DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE, Rapport remis au ministre de la Santé et des Services sociaux, *Enjeux éthiques dans le secteur de la santé et du bien-être : besoin d'intervention?*, Gouvernement du Québec, Québec, 1997, p. 58.

santé, les hôpitaux et les droits civils sont des pouvoirs qui relèvent des législatures provinciales¹³⁴. Il a alors recommandé l'établissement de normes québécoises à ce sujet :

«Il serait approprié, en collaboration avec des agents régulateurs du domaine de la santé, de faire le relevé de consensus existants, d'en dégager des nouveaux, et de les traduire en orientations ou lignes directrices qui seraient largement diffusées et qui s'appliqueraient à l'échelle provinciale.»¹³⁵

Pour l'instant, on ne voit pas encore les suites de cette recommandation. Cela ne signifie pas pour autant qu'il n'y a aucun encadrement de la recherche génétique au Québec. En l'absence de textes régulateurs spécifiques, le *Code civil du Québec* s'applique en effet aux essais cliniques de thérapie génique au même titre qu'à toute expérimentation qui concerne les êtres humains. Ces dispositions s'attardent principalement à l'évaluation des risques et des bénéfices, à la notion de consentement, et au respect de la vie privée¹³⁶.

En outre, le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) favorise l'autorégulation et exige de la part de ses membres qu'ils respectent son *Énoncé de principes: recherche génomique humaine*¹³⁷. Son champ d'application ne s'étend toutefois pas à la thérapie génique.

Au niveau fédéral, le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) a énoncé en 1990 des lignes directrices sur la thérapie génique somatique¹³⁸. Il se montre alors en faveur de la recherche sur la thérapie génique somatique à condition qu'elle s'exerce à l'intérieur de limites bien définies. Elle doit être restreinte aux

¹³⁴ *Loi constitutionnelle de 1867*, 30 & 31 Vict., R.-U., c.3, art. 92.

¹³⁵ CONSEIL DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE, *op. cit.*, note 133, p. 59.

¹³⁶ C.c.Q., Titre deuxième, chapitre premier, section 1.

¹³⁷ Réseau de médecine génétique appliquée, *Énoncé de principes: recherche en génomique humaine*, 2000, [http://www.rmga.qc.ca/doc/principes_fr_2000.htm].

¹³⁸ CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57.

maladies attribuables à une anomalie monogénique, qui entraînent pour un être humain né vivant une maladie gravement débilitante ou une mort prématurée et qui ne peuvent pas être traitées¹³⁹. La thérapie génique germinale est cependant interdite, du moins, pour un proche avenir¹⁴⁰.

En août 1998, à la suite d'un processus de révision et de consultations, le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) (aujourd'hui remplacé par les Instituts de recherche en santé du Canada)¹⁴¹, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH), les principaux organismes fédéraux responsables du financement de la recherche au Canada, adoptent une position commune en matière de recherche avec les êtres humains qu'ils consignent dans l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*¹⁴². L'*Énoncé de politique* doit être respecté par tous les chercheurs et organismes qui reçoivent des subventions des Conseils sous peine de se voir retirer leurs subventions¹⁴³. Ce nouveau texte vient remplacer les *Lignes directrices concernant la recherche avec des sujets humains*¹⁴⁴ et les *Lignes directrices du Conseil de recherches médicales du Canada: recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains*¹⁴⁵.

La position canadienne a toutefois peu changée. La thérapie génique germinale fait toujours l'objet d'une interdiction. La thérapie génique somatique peut être entreprise à titre d'expérimentation, lorsqu'il s'agit de maladies monogéniques graves

139 *Id.*, p. 44.

140 *Id.*

141 Le Conseil de Recherches Médicales du Canada a été remplacé en juin 2000 par les Instituts de recherche en santé du Canada. À ce sujet, visiter leur site internet : [http://www.cihr.ca/about_cihr/who_we_are/fold_f.shtm].

142 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13.

143 *Id.*, p. I.1.

144 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 86.

145 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57.

ou de tumeurs malignes¹⁴⁶. Mais force est de constater que les nombreuses préoccupations éthiques qui faisaient auparavant l'objet de tout un document ont été condensées en cette seule règle au sein du nouvel *Énoncé* qui vise l'ensemble de la recherche avec des êtres humains. Cela démontre-t-il un revirement chez le CRM dans sa façon de considérer les essais cliniques de thérapie génique? Ce changement peut être interprété comme un pas vers le rapprochement de la thérapie génique à des expérimentations en général. Un des objectifs de l'Énoncé était aussi d'uniformiser les procédures indépendamment du type de recherche et promouvoir une approche de la recherche scientifique quelle qu'elle soit dès lors que des sujets humains sont impliqués.

ii) La loi sur les aliments et drogues et ses règlements

C'est une loi fédérale, la *Loi sur les aliments et drogues*¹⁴⁷, et son règlement¹⁴⁸ qui encadrent à travers tout le Canada le contrôle de la qualité et la mise en marché d'un nouveau médicament. Le Canada possède un régime fédératif par le fait d'un partage des pouvoirs législatifs entre l'État central et les provinces. Alors que la santé, les hôpitaux et les droits civils sont des pouvoirs qui relèvent des législatures provinciales, le pouvoir de légiférer sur la fabrication, la qualité des médicaments et leur mise en marché a été attribué au Parlement fédéral par l'intervention des tribunaux qui ont fondé l'action législative fédérale sur le droit criminel¹⁴⁹. Cette loi fédérale qui s'appliquent aux médicaments vise également la thérapie génique. Faute d'avoir créé un régime particulier pour la thérapie génique,

146 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 8.5.

147 *Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments thérapeutiques*, L.R.C. (1985), c. F-27.

148 *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., c. 870.

149 *Standard Sausage Co. c. Lee*, [1933] 4 D.L.R. 501 (B.C.C.A.); *Berryland Canning Company c. La Reine*, [1974] 1 C.F. 91. Voir aussi Michel COTNOIR, *La mise en marché du médicament en droit pharmaceutique canadien*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1995, p. 11 et suiv. Pour le partage des compétences au sein de la constitution canadienne, voir la *Loi constitutionnelle de 1867*, précitée, note 134, art 91 et 92.

celle-ci entre dans le champ d'application de la loi en s'intégrant à la définition de drogue nouvelle, qualifiée de produits biologiques en ce qu'elle implique une recombinaison d'ADN.

Tout d'abord, la définition plus générale de «drogue» énoncée dans la loi permet d'inclure les produits de thérapie génique et de soumettre ceux-ci aux dispositions de la loi et de son règlement :

«Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substance fabriquées, vendues ou présentées comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés. »¹⁵⁰

Un produit de thérapie génique comprend un gène thérapeutique, un élément régulateur et un système de vecteur pour délivrer le gène dans les cellules visées¹⁵¹. Ces produits sont donc des substances fabriquées. Pensons par exemple aux vecteurs viraux ou encore aux cellules modifiées génétiquement. Le génome du virus ou le génome de la cellule a été modifié artificiellement afin de servir au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie ou encore à la correction ou modification de fonctions organiques chez l'être humain. Par la technique de la thérapie génique, on vise la correction d'une anomalie génétique ou l'introduction d'une nouvelle fonction chez la cellule afin de traiter ou de prévenir des maladies génétiques comme la mucoviscidose, des maladies fréquentes comme les cancers, des

¹⁵⁰ Art. 2.

¹⁵¹ Stephen J. RUSSELL, «Science & Technology», dans GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE (dir.), *Hitting the Target with Gene Therapy*, Second Gene Therapy Workshop, Londres, Departement of Health, 19 novembre 1998.

maladies infectieuses comme le sida et les hépatites virales, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson ou même des affections chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde¹⁵². Les produits de la thérapie génique rencontrent, selon nous, les critères de la définition de drogue.

Par ailleurs, plus qu'une simple drogue, les produits de la thérapie génique sont des drogues nouvelles. Le *Règlement sur les aliments et drogues* consacre tout son Titre 8 aux drogues nouvelles. Le concept de drogue nouvelle désigne selon ce règlement :

«a) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue; (...). »¹⁵³

Les produits de thérapie génique sont des drogues nouvelles, cela ne fait aucun doute, en ce qu'ils sont des drogues constituées d'un véhicule (vecteurs) et d'un ingrédient actif (gène thérapeutique) dont l'innocuité et l'efficacité n'ont évidemment pas encore été établies étant donnée qu'ils sont utilisés à l'étape des premières phases d'essais cliniques

Troisièmement, la loi et le règlement prévoient un régime particulier pour les drogues d'origine biologique. Cela provient du fait que la fabrication de produits biologiques comporte des risques de contamination par les composés infectieux et rend difficile de par son caractère biologique, l'obtention d'une uniformité et d'une stabilité dans la production. La loi prévoit donc que le ministre de la santé doit

¹⁵² B. DODET, *loc. cit.*, note 2, 1108.

¹⁵³ Art. C.08.001.

attester, avant la vente d'un médicament, que les locaux où la drogue a été fabriquée, ainsi que le procédé et les conditions de fabrication, sont propres à garantir que la drogue ne sera pas d'un usage dangereux¹⁵⁴. À cette fin, des règles plus rigoureuses, notamment concernant l'isolement des opérations de fabrication, ont été établies par règlement¹⁵⁵.

L'annexe D de la loi énumère les catégories de drogue d'origine biologique : agents immunisants, anticorps monoclonaux et leurs dérivés et conjugués, aprotinine, cholécystokinine, disques et comprimés de sensibilité, drogues obtenues par des procédures de recombinaison de l'ADN, extraits hypophysaires (lobe antérieur, drogues sauf les antibiotiques, préparées à partir de micro-organismes, glucagon, gonadotrophines, insuline, interféron, plasma humain prélevé par plasmaphérèse, sécrétine, substances allergènes utilisées pour le traitement ou le diagnostic d'affections allergiques ou immunitaires, venin de serpent et urokinase.

Cette façon d'établir une liste des drogues d'origine biologique en annexe de la loi permet au droit de suivre l'évolution rapide de la science en procurant un moyen qui facilite l'ajout ou le retrait de produits sans avoir à recourir au processus de modification législative beaucoup plus lourd. Ainsi, les antibiotiques injectables ont été retirés de la liste il y a plusieurs années tandis que le sang, les drogues obtenues par des procédures de recombinaison de l'ADN et les anticorps monoclonaux sont des ajouts récents.¹⁵⁶ Les produits biologiques de l'annexe D sont réglementés de façon spécifique par la Partie C, Titre 4 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les produits de la thérapie génique peuvent être considérés comme des drogues obtenues par des procédures de recombinaison de l'ADN. Le principe fondamental de la thérapie génique est l'utilisation de segments d'ADN pour le

154 Art. 12 de la loi.

155 *Règlement sur les aliments et drogues*, Titre 4.

156 A. RIDGWAY, *loc. cit.*, note 72, 32.

traitement des maladies. À ce titre, les acides nucléiques utilisés dans la thérapie génique permettent de considérer le virus ou les cellules modifiées comme étant un «produit obtenu par des procédures de recombinaison de l'ADN», catégorie de produits biologiques établie à l'annexe D. L'ADN recombinant (ADNr) est une technique permettant de modifier l'ADN en laboratoire. Les gènes peuvent être enlevés, relocalisés ou ajoutés, changeant la séquence des gènes.¹⁵⁷ Dans le cas de la thérapie génique, les virus, les lignées cellulaires qui contiennent les vecteurs et les cellules modifiées *ex vivo* sont des drogues obtenues par des procédures de recombinaison d'ADN puisque qu'il y a eu intégration d'un gène de source étrangère.

Les produits de thérapie génique sont aussi régis par certaines directives de Santé Canada. Puisqu'il s'agit d'une drogue obtenue par des procédures de recombinaison d'ADN, les chercheurs qui demandent une autorisation du Ministère pour une drogue nouvelle de recherche peuvent s'inspirer de la directive intitulée *Fabrication et vérification des produits biologiques fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant*¹⁵⁸. La directive a pour but d'indiquer aux fabricants des renseignements additionnels jugés essentiels par la Direction des médicaments pour l'évaluation du développement, de la fabrication et de la vérification du produit quant à son innocuité, à sa pureté et à sa puissance.

De façon plus générale, puisque l'utilisation de la thérapie génique se situe au niveau des essais cliniques de médicaments, la directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) intégrée dans les directives de Santé Canada s'applique aussi¹⁵⁹. Cette directive fut adoptée par les pays membres

157 Selon la définition en anglais tirée du GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Third Annual Report*, January 1996-December 1996, Health Departments of the United Kingdom, (10 déc. 1997) 8 *Human Gene Therapy* 2269.

158 SANTÉ CANADA, DIRECTION DES MÉDICAMENTS, *Fabrication et vérification des produits biologiques fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant*, directives, Ottawa, Ministère d'Approvisionnement et Services Canada, 1990.

159 SANTÉ CANADA, *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées*, (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage humain), Ministère, Travaux publics et services gouvernementaux, Ottawa, 1997.

de la CIH des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, soient l'Union européenne, le Japon et les États-Unis afin d'établir une norme de qualité éthique et scientifique internationale dans le domaine des essais cliniques. Ces directives contiennent des règles très précises sur le risque, le consentement, etc. Elle vise ainsi à garantir «au public que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participants à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de la *Déclaration d'Helsinki*, et que les données sur les essais cliniques soient fiables»¹⁶⁰. Dans le cadre de cette conférence, le Canada a participé à titre de consultant uniquement. Santé Canada a cependant pris l'initiative en 1997 d'adopter ces lignes directrices internationales. «Ces lignes directrices doivent être respectées lorsqu'on produit des données sur les essais cliniques qui sont destinés à être présentées à des organismes de réglementation. »¹⁶¹ La France, les États-Unis et le Royaume-Uni sont liés par le document original.

Cette façon de réglementer la thérapie génique par le régime juridique sur les drogues est un modèle adopté par le Canada et par d'autres pays comme les États-Unis. Cependant, préoccupé par les progrès des techniques de reproduction et de génétique, Santé Canada a aussi tenu ces dernières années des consultations et des discussions avec ses partenaires, les provinces et les territoires, le corps médical, le public et d'autres experts de divers domaines dans le but de présenter une législation qui interdira les techniques de reproduction et de génétique inacceptables et réglementera les autres¹⁶².

iii) Des projets de loi sur les techniques de reproduction humaine

Les consultations menées par le Gouvernement canadien remontent à la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction chargée en 1989 «de faire enquête et de présenter un rapport sur les progrès actuels et prévisibles de la

¹⁶⁰ *Id.*, p. 1, introduction.

¹⁶¹ *Id.*

¹⁶² SANTÉ CANADA, *Techniques de reproduction et de génétique*, Document de travail pour fins de discussions seulement - Enjeux et questions connexes, Février 2000; SANTÉ CANADA, *Techniques de reproduction et de génétique -Aperçu*, Ébauche de travail, Décembre 1999.

science et de la médecine en matière de nouvelles techniques de reproduction, sur le plan de leurs répercussions sur la santé et la recherche, de leurs conséquences morales, sociales, économiques et juridiques et de leur incidence sur le grand public, et de recommander des politiques et des mesures protectrices à adopter»¹⁶³. Du fait de son mandat limité aux nouvelles techniques de reproduction, la Commission royale s'est prononcée au sujet de la thérapie génique mais en limitant son étude à ses applications fœtales¹⁶⁴. D'entrée de jeu, la Commission royale constate que l'application de la thérapie génique somatique soulève des problèmes importants, particulièrement quant aux risques qui l'accompagnent, au consentement des patients, à la confidentialité et à l'utilisation judicieuse des ressources. Reconnaisant qu'il s'agit de problèmes particuliers à la thérapie génique, la Commission prône la poursuite des essais cliniques de thérapie génique dans un cadre responsable sur le plan social et évalue que les lignes directrices du CRM sur la recherche sur la thérapie génique offre un cadre adéquat. Elle recommande en outre des directives supplémentaires pour la poursuite d'essais sur les fœtus¹⁶⁵. On s'aperçoit pourtant que ces recommandations n'ont pas été suivies à la lettre puisque les règles spécifiques à la recherche chez les fœtus et à la thérapie génique sont diluées dans *l'Énoncé de politique* des trois Conseils¹⁶⁶.

Plusieurs des enjeux discutés lors des consultations ont été abordés dans le *Projet de loi C-47*¹⁶⁷, mort au feuillet à la suite du déclenchement des élections fédérales en 1997. Il interdisait notamment la thérapie génique germinale en prohibant

163 COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *Un virage à prendre en douceur : rapport final de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction*, vol. 1, Ottawa, Ministre de Services gouvernementaux Canada, 1993, p. v.

164 Voir COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10.

165 *Id.*, p. 1060.

166 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, Chap. 9, section C et règle 8.5.

167 *Loi concernant les techniques de reproduction humaine et les opérations commerciales liées à la reproduction humaine*, *Projet de loi C-47*, 1996, 2e session, 35e législature (can.).

la modification de la structure génétique d'un ovule, du sperme, d'un zygote ou d'un embryon, si cette structure modifiée était susceptible d'être transmise aux générations futures¹⁶⁸. Une deuxième tentative législative est maintenant en cours et va dans le même sens que la précédente en interdisant de modifier le génome d'une cellule d'un être humain ou d'un embryon in vitro de manière à rendre la modification transmissible aux descendants de celui-ci¹⁶⁹.

Pour le moment, le modèle québécois, dualiste, admet la coexistence de deux régimes juridiques complémentaires, soit celui de l'expérimentation et celui des drogues. L'impact de ce dualisme sur le choix des structures mises en place pour évaluer les essais cliniques de la thérapie génique est indubitable.

b) La mise sur pied de structures d'évaluation

Au Québec, l'évaluation des essais cliniques de thérapie génique relève de deux organismes : les comités d'éthiques de la recherche (CÉR) et la Direction des médicaments de Santé Canada, expression du double régime juridique. L'évaluation éthique des projets de recherche est du ressort des CÉR (i). Ces autorités peuvent être comparées aux Institutional Review Boards américains, aux Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale français ou encore aux Local Research Ethics Committees anglais. Le Canada adhère ainsi au modèle d'évaluation éthique apparu au cours des dernières années dans le milieu international de la recherche. Bien que la Direction des médicaments (ii) tente aussi de tenir compte de considérations éthiques tout au long de son processus d'évaluation, elle n'a pas pour mandat de décider ce qui est éthique ou pas pour notre société. Son rôle en est un d'évaluation scientifique de la sécurité et de l'efficacité des produits.

¹⁶⁸ *Id.*, art. 4.

¹⁶⁹ *Propositions relatives au projet de loi régissant l'assistance à la procréation*, (avant-projet de loi), 2001, art. 3b).

i) Les comités d'éthique de la recherche

Au Québec comme dans le reste du Canada, l'évaluation éthique de tous les projets de recherche relève des comités d'éthique de la recherche (CÉR). Ces derniers ont pour principal mandat d'évaluer la validité éthique des projets de recherche avec ou concernant des sujets humains. Ils doivent s'assurer que toute la recherche se déroule conformément aux principes éthiques. Ces comités veillent au respect des droits, de la sécurité et du bien-être des participants aux projets de recherche¹⁷⁰.

La légitimité de l'examen des projets de recherche par un CÉR relève de divers cadres normatifs nationaux et internationaux. Le *Code civil du Québec* exige que les expérimentations avec des mineurs ou des majeurs inaptes soient préalablement approuvées par un comité d'éthique de la recherche¹⁷¹. À l'égard des projets de recherche avec des majeurs aptes, il n'existe pas de telle obligation dans le *Code civil du Québec*. On retrouve cependant cette obligation formulée dans *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées* de Santé Canada¹⁷². Au surplus, si le projet est financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ou si le projet se déroule dans une institution ou sous la direction de chercheurs qui ont des projets financés par les IRSC, il doit alors être approuvé, sans égard à l'âge ou à la capacité des sujets de recherche, par un CÉR en conformité avec l'*Énoncé de politique des trois Conseils*¹⁷³. Le *Code de déontologie de l'Association médicale canadienne* oblige pour sa part le médecin à soumettre tout projet de recherche auquel il participe

170 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.1.1; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 1.1; C.c.Q., art. 21; MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*, Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 1998, p. 13.

171 C.c.Q., art. 21.

172 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 2.6, 3.1.1 et suiv. et 4.4.1.

173 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.1.

à un comité d'éthique¹⁷⁴. Enfin, des normes internationales prévoient également que tout protocole de recherche devra être évalué par un comité d'éthique, dont le plus important est la *Déclaration d'Helsinki*¹⁷⁵. Les projets de recherche sur la thérapie génique sont donc sous la responsabilité des CÉR comme toute autre expérimentation.

Un comité d'éthique de la recherche doit être composé d'au moins cinq membres, hommes et femmes. Parmi ceux-ci, on doit retrouver au moins deux membres ayant des connaissances sur les méthodes scientifiques et les disciplines de recherche, un membre spécialisé en droit, précisément dans un domaine juridique approprié aux projets évalués, un membre spécialisé en éthique et un membre étant représentant du public provenant de la collectivité servie par l'établissement. Au surplus, un de ces membres ne doit avoir aucun lien avec l'établissement ou l'endroit où le projet de recherche doit être réalisé¹⁷⁶. Pour l'évaluation des projets nécessitant des compétences particulières que les membres n'ont pas, le comité fait appel à des experts pour la durée de l'évaluation de ces projets¹⁷⁷.

Les chercheurs doivent soumettre leurs projets de recherches à l'évaluation d'un CÉR avant de les mettre en oeuvre¹⁷⁸. Le comité peut approuver le projet,

174 ASSOCIATION MÉDICALE CANADIENNE, *Code de déontologie de l'Association médicale canadienne*, Ottawa, 1996, [<http://www.cma.ca/inside-f/policybase/1996/10-15.htm>], art. 25.

175 ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE, *Déclaration d'Helsinki*, adoptée par la 52^{ème} Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000, [http://www.wma.net/f/policy/17-c_f.html], art. 13; CONSEIL DES ORGANISATION INTERNATIONALES DES SCIENCES MÉDICALES (CIOMS) et ORGANISATION MODIALES DE LA SANTÉ (OMS), *International Ethical Guidelines for Biomedical Reserach Involving Human Subjects*, Genève, 1993, [<http://www.codex.uu.se/texts/international.html>], art. 14.

176 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.2.1; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.3; MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *op. cit.*, note 170, p. 21-22.

177 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.2.6; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.3; MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *op. cit.*, note 170, p. 21-22.

178 C.cQ, art. 21; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 2.6 et 3.3.6; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES

demander des modifications ou encore le refuser¹⁷⁹. Sans une approbation du comité d'éthique de la recherche de l'établissement, le projet de recherche ne peut prendre son envol.

Ces mêmes comités sont aussi en charge d'assurer un suivi des projets de recherche qu'ils ont approuvés, bien que tous ne s'entendent pas encore sur la forme exacte que devrait prendre ce suivi. *Les bonnes pratiques cliniques* requièrent la réapprobation annuelle des essais en cours, la soumission au CÉR de toute modification apportée au protocole et la communication de tout incident thérapeutique grave et de tout abandon ou interruption d'un essai¹⁸⁰. *L'Énoncé de politique* des trois Conseils pour sa part exige une surveillance éthique continue établie selon une méthode proportionnelle d'évaluation éthique fondée sur le risque et les problèmes éthiques d'un projet. Les chercheurs doivent remettre aux CÉR un bref rapport annuel et aviser ces derniers de la fin des projets¹⁸¹. Les trois Conseils croient cependant qu'«[e]xception faite de l'examen rigoureux qu'ils doivent faire des rapports annuels, les CÉR ne devraient pas, sauf dans des cas précis où ils pensent être les mieux placés pour intervenir, se charger de la surveillance continue de l'éthique des projets»¹⁸². Les comités d'éthique de la recherche éprouvant déjà de la difficulté à assurer un suivi de la recherche biomédicale, nous pouvons imaginer que la situation est encore pire lorsqu'il en va d'une recherche aussi complexe que la thérapie génique. Dans le cadre

NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.1.; MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *op. cit.*, note 170, p. 11..

179 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.1.2, CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.2.

180 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.1.4., 3.3.8, 4.5.2, 4.11 et 4.12.

181 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.13.

182 *Id.*, p. 1.12.

de leurs fonctions de suivi, les CÉR ont le pouvoir d'interrompre un projet en cours en annulant une approbation préalable lorsqu'il en va de l'intérêt des participants¹⁸³.

ii) Santé Canada, le Bureau des produits biologiques

Au niveau fédéral, la Direction des médicaments fait partie des différentes directions qui forment la Direction générale de la protection de la santé (D.G.P.S.) de Santé et Bien-être social Canada. La Direction des médicaments est composée de chercheurs scientifiques, de médecins, de pharmaciens et de techniciens¹⁸⁴. Elle a pour mandat de protéger la santé publique en évaluant les risques et avantages liés à la vente et à la consommation des médicaments et cosmétiques. Elle a pour priorité de s'assurer que les médicaments sont employés de façon sécuritaire et efficace. Ainsi, elle doit veiller à ce que tous les patients et participants aux essais cliniques ne soient exposés à un risque indu¹⁸⁵. Par ailleurs, elle doit aussi voir à l'application de traités internationaux sur les drogues, promouvoir l'harmonisation des normes au niveau international et encourager la recherche pour le traitement de maladies jusqu'ici incurables.

Pour l'aider à accomplir son mandat, la Direction des médicaments s'entoure de bureaux spécialisés. En ce qui concerne les produits de thérapie génique, ils sont soumis à l'évaluation du Bureau des produits biologiques. Celui-ci s'occupe du secteur des vaccins et des drogues d'origine biologique. Il examine les demandes d'autorisation des fabricants qui doivent précéder le début des essais cliniques.

En effet, avant de vendre une drogue nouvelle à un chercheur afin qu'il procède à des essais cliniques au Canada, tout fabricant doit soumettre une

¹⁸³ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.1.2, CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.2.

¹⁸⁴ M. COTNOIR, *op. cit.*, note 149, p. 201.

¹⁸⁵ SANTÉ CANADA, *Questions de politique émanant de la Direction des médicaments, Examen et approbation des essais cliniques*, mars 1997, p. 1.

présentation préclinique de drogue nouvelle à la Direction des médicaments, qui agit au nom du ministre de la Santé, afin d'obtenir l'autorisation de vendre le produit à des chercheurs compétents dont le nom apparaît dans la demande¹⁸⁶. Cette procédure s'applique à la thérapie génique qui, comme nous l'avons vu, entre dans la définition de drogue prévue dans la loi. La demande de drogue nouvelle de recherche est assujettie à un délai d'examen maximum de 60 jours. Au-delà de ce délai, si la direction n'a pas fait parvenir au fabricant un avis indiquant que la présentation n'est pas satisfaisante, le fabricant peut procéder à la vente de la drogue nouvelle afin que les chercheurs débutent les essais cliniques¹⁸⁷. Le Ministre peut interdire la vente d'une drogue nouvelle lorsqu'il en va de l'intérêt de la santé publique¹⁸⁸. Il est clairement énoncé que si le Ministre avise le fabricant que la vente de ladite drogue est interdite, il est alors interdit au fabricant de vendre la drogue nouvelle à un chercheur¹⁸⁹.

On a aussi attribué à Santé Canada le pouvoir de suspendre pour une période déterminée ou indéterminée un avis de conformité délivré à l'égard d'un produit de thérapie génique. Il est notamment justifié de le faire lorsque qu'il estime que le produit n'est pas sans danger ou qu'à la suite de nouveaux renseignements obtenus après la délivrance de l'avis de conformité, il n'y a pas suffisamment de preuves substantielles que le produit aura l'effet qui lui est attribué¹⁹⁰. Une infraction à la loi et ses règlements est passible d'une amende maximale de cinq cents dollars et/ou d'un emprisonnement maximal de trois ans. En cas de récidive, des peines plus sévères sont prévues¹⁹¹.

186 *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.005.

187 *Id.*, art. C.08.005 (1) b).

188 *Id.*, art. C.08.005 (3).

189 *Id.*, art. C.08.005 (4).

190 *Id.*, art. C.08.006.

191 *Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments thérapeutiques*, L.R.C. (1985), c. F-27, art. 31.

Ainsi, Santé Canada évalue les risques biologiques que peut représenter une drogue, en l'occurrence, un produit de thérapie génique, pour la population canadienne. Les CÉR quant à eux, évaluent tous les risques que comporte une expérimentation (biologiques, psychologiques et socio-économiques) dans une perspective éthique. Il suffit que Santé Canada s'oppose ou suspende la vente du produit de thérapie génique pour les fins de la recherche ou encore que le comité d'éthique à la recherche s'objecte au déroulement de l'essai clinique de thérapie génique pour que celui-ci ne puisse voir le jour. Malheureusement, il est difficile de croire que les deux organismes ont toute l'expertise nécessaire pour évaluer les risques que comporte la thérapie génique et assurer un suivi des essais cliniques. Au surplus, ces organismes ne bénéficient pas de lignes directrices élaborées pour la thérapie génique. Celles-ci permettraient d'orienter ces organismes dans leur évaluation. La France offre un exemple intéressant en ce qu'elle s'est dotée d'organismes spécialisés pour procéder à l'évaluation des protocoles de thérapie génique et a attribué un statut particulier aux produits de thérapie génique.

Section 2 La France : un modèle a priori complexe

Fruit de la superposition de réglementations et législations nombreuses et successives, le modèle français se distingue des autres modèles par la complexité a priori de son encadrement. Considérée d'un point de vue juridique à la fois comme une expérimentation, un organisme génétiquement modifié et surtout comme un médicament particulier, les essais de thérapie génique sont soumis à une escalade de dispositions législatives et réglementaires (section 1) et à l'appréciation préalables d'un bon nombre d'autorités (section 2).

a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique

Comme au Québec, les essais cliniques de thérapie génique relèvent à la fois du domaine de la Recherche (ministère de la Recherche) (i) et du médicament (ministère de l'Environnement et l'Agriculture) (ii). Cependant, bien que certaines des

règles générales de droit médical soient applicables aux thérapies géniques, des règles particulières ont aussi été insérées dans le *Code de la santé publique* et le *Code civil* pour encadrer de façon plus spécifique la mise en oeuvre de la thérapie génique somatique.

i) Les règles relatives à la recherche biomédicale

Vivement intéressée par les questions éthiques, la France fut le premier pays à se doter d'un comité national d'éthique en 1983. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a émis depuis de nombreux avis, en conformité avec sa mission, « sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et a publié des recommandations sur ce sujet »¹⁹². C'est par la voix de ce Comité que la thérapie génique s'est introduite en France.

La thérapie génique a fait son entrée en France en 1986 dans le cadre d'un avis du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) sur l'embryologie¹⁹³. Le Comité recommande dès lors d'interdire toutes recherches visant la thérapie génique germinale. Quant à la thérapie génique somatique, on souligne seulement qu'elle n'est pas touchée par cette interdiction et qu'elle fera l'objet d'un avis ultérieur. Ce qui fut effectivement le cas.

Le Comité consultatif national d'éthique consacre en 1990 un avis entier à la thérapie génique¹⁹⁴. Il maintient l'interdiction formelle à l'égard de toute tentative de thérapie génique germinale et il limite l'exercice de la thérapie somatique aux maladies monogéniques entraînant une pathologie particulièrement grave et

¹⁹² Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, J.O. 30 juil. 1994, p. 11 056, art. 23.

¹⁹³ COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques*, n° 8, Paris, 15 décembre 1986, [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/a_008.htm].

¹⁹⁴ COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur la thérapie génique*, n° 22, Paris, 13 décembre 1990, [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/q_022.htm].

uniquement par le traitement des cellules cibles en dehors de l'organisme, c'est-à-dire par une méthode *ex vivo*. Il ne définit cependant pas ce qu'il faut entendre par maladies graves ce qui laisse beaucoup de discrétion dans l'application de la règle.

Puis, dans un troisième avis en 1993 portant plus spécifiquement à la thérapie génique somatique¹⁹⁵, le CCNE réitère l'interdiction relative à la thérapie germinale mais élargit le champ d'application de la thérapie somatique. Toujours en faveur de la thérapie génique somatique, le CCNE recommande que les essais se conforment aux règles générales des essais thérapeutiques. Il précise néanmoins que la thérapie génique somatique ne peut être envisagée que chez des malades atteints d'une affection sans traitement efficace disponible et de pronostic suffisamment grave pour justifier les risques potentiels liés aux essais de thérapie génique. Il spécifie aussi que les essais doivent être précédés d'une expérimentation préalable suffisante chez l'animal pour préciser la possible efficacité et l'innocuité probable des techniques utilisées. De plus, l'apport de gènes directement dans l'organisme (*in vivo*) est dorénavant permis. Finalement, il rappelle que toute intervention dont le but serait, en dehors de toutes maladies graves, de changer les caractères généraux physiques ou psychiques d'une personne devrait être exclue.

Entre 1991 et 1994, parallèlement aux travaux du CCNE, plusieurs rapports sur l'éthique biomédicale ont été rendus : le Rapport Serusclat, le Rapport Bouliac, le Rapport Lenoir et le Rapport Mattei¹⁹⁶. Ces rapports se sont tous montrés en faveur de la thérapie génique somatique et se sont tous objectés à la thérapie génique germinale.

L'ensemble de ces avis et rapports ont eu comme conséquence l'introduction dans le *Code civil* d'un nouvel article concernant la thérapie génique. L'article 16-4 se lit comme suit :

¹⁹⁵ COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13

¹⁹⁶ Sonia LE BRIS, *Considérations éthiques et juridiques sur la thérapie génique*, Rapport préparé pour le Groupe de Conseillers pour l'Éthique de la Biotechnologie, 1994, p. 13 et 14.

«Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine.

Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite.

Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne. »

A contrario, le texte permet les essais de thérapie génique somatique puisque ceux-ci ne viennent pas modifier le patrimoine génétique de la descendance mais uniquement les gènes du participant à l'essai. À l'exception de cette brève intrusion dans le *Code civil*, la thérapie génique, comme l'avait recommandé le CCNE, est soumise aux dispositions relatives aux personnes que l'on retrouve dans le *Code civil*¹⁹⁷ et aux dispositions du *Code de la santé publique* relatives à la recherche biomédicale¹⁹⁸.

Ces dispositions traitent notamment du respect du corps humain, du consentement de la personne, de la maîtrise de la recherche biomédicale (état des connaissances scientifiques) et de la mesure de l'acte thérapeutique (risques vs bénéfices) et de la consultation d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Il est intéressant d'un point de vue juridique de noter que le non-respect des règles relatives à la recherche biomédicale énoncées au *Code de la santé* et qui s'appliquent aux essais cliniques de thérapie génique engendre trois sortes de sanctions: disciplinaires, administratives et même pénales¹⁹⁹.

197 Art. 7 à 16-12.

198 *Code de la santé publique*, première partie, livre 1^{er}, Titre II et R. 2001 à R.2053 et R. 5117 à R. 5127.

199 Voir *Code pénal*, art. 223-8 et 223-9.

ii) Un statut de médicament particulier : des produits de thérapies génique et cellulaire

Par le passé, la qualification des produits de la thérapie génique fut l'objet d'un vif débat en France. Outre le régime relatif aux produits biologiques, le cadre législatif relatif aux greffes ou encore celui relatif au sang furent envisagés. Le problème de l'imprécision sur la nature juridique des produits de thérapie génique s'est posé jusqu'en 1996.

Le législateur français est venu mettre un terme à cette ambiguïté en modifiant en 1996 la *loi n° 94-653*²⁰⁰ qui n'assimilait pas obligatoirement les produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de la thérapie génique somatique à des médicaments. Désormais, le livre VI du *Code de la santé publique* débute avec les principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain et d'emblée, l'article 665-10 précise que «les produits à effet thérapeutique incluent les organes, les tissus et les cellules modifiés à des fins thérapeutiques». De plus, la *loi du 28 mai 1996* a ajouté un titre IV au livre VI du *Code de la santé publique* intitulé «Des produits de thérapie génique et cellulaire» où les produits de thérapie génique y sont définis «comme visant à transférer du matériel génétique»²⁰¹. Leur production doit être effectuée selon les bonnes pratiques auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques²⁰². Finalement, la *loi du 1er juillet 1998* vient conférer aux produits réactifs une nouvelle dénomination, «les produits thérapeutiques annexes», et spécifie qu'«[o]n entend par produit thérapeutique annexe tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux mentionnés à l'article 665-3 [dispositifs médicaux], entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation,

200 *Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.*

201 *Code de la santé publique*, art. L. 1261-1.

202 *Code de la santé publique*, art. L. 1262--2 et L. 1262-1.

de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme,...».²⁰³

Ainsi, c'est le statut de médicament proposé par le sénateur Huriet qui fut finalement retenu et les produits de la thérapie génique sont maintenant considérés comme des produits biologiques à effet thérapeutique. Ils bénéficient, au surplus, d'un régime particulier, celui des produits de thérapie génique et cellulaire.

iii) **La loi relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés**

Puisque la thérapie génique comporte des risques non-seulement pour les participants mais aussi pour les autres personnes et l'environnement, la France a cru bon de soumettre en 1996 les essais cliniques de thérapie génique à la *loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés*²⁰⁴ et au *décret n° 95-1172 du 6 novembre 1995*²⁰⁵ mettant en oeuvre des directives européennes²⁰⁶. La loi fixe les conditions légales d'utilisation et de dissémination dans l'environnement des organismes génétiquement modifiés définis comme un «organisme dont le matériel génétique a été modifié autrement que par la multiplication ou recombinaison naturelles»²⁰⁷. Cette définition est très large puisqu'elle s'étend à «toute entité biologique non cellulaire, cellulaire ou multicellulaire, capable de se reproduire ou de transférer du matériel

²⁰³ *Code de la santé publique*, art. L. 126-1.

²⁰⁴ *Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés*, J.O. 16 juil. 1992, p. 9 523

²⁰⁵ *Décret n° 95-1172 du 6 novembre 1995 pris pour l'application du titre III de la loi no 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, en ce qui concerne les médicaments à usage humain et les produits mentionnés aux 80, 90 et 100 de l'article L. 511-1 du code de la santé publique*, J.O. 8 nov. 1995, p. 16 360.

²⁰⁶ *Code de la santé publique*, art. L. 1262--2 et L. 1262-1.

²⁰⁷ *Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés*, art. 1.

génétique; cette définition englobe les micro-organismes, y compris les virus»²⁰⁸, d'où son application à la thérapie génique.

La *Loi n°92-654* prévoit des sanctions à la fois d'ordre administratif (suspension de l'autorisation, modification des conditions, retrait de l'autorisation, destruction des OGM) et d'ordre pénal (emprisonnement de deux mois à un an et amende de 2000 F à 1 million de francs) pour quiconque ne respecte pas les dispositions relatives à l'utilisation confinée et à la disposition d'organismes génétiquement modifiés²⁰⁹.

Enfin, la France ayant intégré un régime juridique particulier, celui relatif au produit de la thérapie génique, au sein de sa législation sur les médicaments, il n'est pas surprenant de constater dans les lignes qui suivent que la gestion de l'encadrement des essais clinique de thérapie génique relève principalement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

b) La mise sur pied de structures d'évaluation

En France, la thérapie génique est soumise à un régime d'exception où le nombre d'instances est proportionnel à la quantité de dispositions législatives et réglementaires qui s'appliquent aux essais cliniques de thérapie génique.

Bien que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé joue le rôle de guichet unique, son autorisation pour le démarrage d'un essai clinique de thérapie génique est subordonnée à un processus complexe mettant en jeu, le cas échéant, plusieurs instances : la Commission de Génie génétique, le Groupe d'experts sur la sécurité virale, la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire et le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales (i). Seul

²⁰⁸ *Id.*

²⁰⁹ *Id.*, art. 19 et suiv.

le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale agit de façon autonome en dehors de ce système (ii) .

i) L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a été créée et s'est vue transférer les prérogatives autrefois assignées à l'Agence du Médicament par la *Loi du 1er juillet 1998*²¹⁰. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est l'instance d'évaluation et de contrôle sanitaire des produits destinés à la santé énumérés à l'article L. 5311-1 du *Code de la santé publique* et par le fait même des produits de thérapie génique et cellulaire. Elle a pour mission de participer «à l'application des lois et règlements relatifs à l'importation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'exportation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle [...]. L'Agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation de ces produits et objets à tout moment opportun et notamment lorsqu'un élément nouveau est susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale. (...) »²¹¹.

Tout comme l'Agence du médicament son ancêtre, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) est un établissement public de l'État. Elle est placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé²¹². Elle dispose d'importants moyens en personnel. Elle peut employer des fonctionnaires, des praticiens hospitaliers, des agents contractuels de droit public et de droit privé²¹³.

210 *Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme*, J.O. 2 juil. 1998, p. 10 056.

211 *Code de la santé publique*, art. L. 5311-1.

212 *Code de la santé publique*, art. L. 5311-1 et R. 793-1.

213 *Code de la santé publique*, art. L. 5323-1, 5323-2, 5323-3.

Afin d'accomplir ses missions, l'Agence peut procéder aux expertises scientifiques et contrôles techniques des produits et des activités afférentes, recueillir les données techniques et scientifiques nécessaires à l'exercice de ses missions, offrir au ministère chargé de la santé l'expertise qui lui est nécessaire et participer à la préparation des textes relatifs aux produits de la santé²¹⁴. A cette fin, normalement, lorsque la recherche porte sur des médicaments à usage humain, le promoteur doit transmettre à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, avant le début de sa recherche, une déclaration d'intention dans laquelle on retrouve l'avis du comité consultatif de protection des personnes consultées²¹⁵. La lettre d'intention n'est pas un système d'autorisation préalable même si chaque protocole reçoit un numéro d'agrément. Les chercheurs n'ont pas à attendre un avis de l'Agence française pour commencer leur recherche. L'Agence se réserve néanmoins le droit de suspendre une recherche ou de demander une modification.

La thérapie génique fait exception à ce mécanisme. Lorsqu'il s'agit d'essais de thérapie génique, une simple lettre d'intention est insuffisante. Une autorisation formelle de l'Agence française doit être délivrée pour qu'un essai puisse prendre son envol²¹⁶. Pour le dépôt des dossiers de demande d'essai clinique, les chercheurs doivent documenter plusieurs items énoncés sur une fiche de renseignements qui constitue le format de dossier à déposer pour tout essai clinique de thérapie génique en France²¹⁷. L'Agence dispose d'un délai de 90 jours pour autoriser ou refuser la mise en oeuvre d'un protocole²¹⁸. À la fin de cette période et en l'absence de décision, le protocole est réputé autorisé. Lorsqu'un produit de thérapie génique est utilisé sans

214 *Code de la santé publique*, art. L. 5311-2.

215 *Code de la santé publique*, art. L. 1123-8 et R. 2032.

216 *Code de la santé publique*, art. L. 1125-1.

217 AGENCE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES, DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES, *Fiche de renseignements pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique (PTG)*, République française, février 2000.

218 *Code de la santé publique*, art. L. 1125-1.

avoir obtenu l'autorisation de l'Agence française, celle-ci a le pouvoir de suspendre les essais cliniques, la fabrication, la préparation et l'utilisation du produit.²¹⁹

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé assure en outre le suivi des essais cliniques, y inclus ceux de thérapie génique. À cette fin, elle peut demander à tout moment au promoteur des informations complémentaires sur la recherche et procéder à des inspections pour s'assurer du respect des lois et règlements pertinents²²⁰. De plus, les promoteurs des projets d'essais cliniques ont l'obligation légale de déclarer à l'Agence tout effet grave de la recherche (décès, hospitalisation, séquelles durables,...), tout fait nouveau lorsqu'il est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants et tout arrêt prématuré de la recherche ainsi que les motifs de cet arrêt²²¹. L'Agence peut à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale lorsque celle-ci présente un risque pour la santé publique ou ne respecte pas les dispositions du *Code de la santé publique*²²².

Afin de garantir les mesures de police sanitaire prise par l'Agence, la loi prévoit des sanctions pénales. Est donc puni de deux ans d'emprisonnement et de 200 000 F d'amende le fait de poursuivre les activités ayant fait l'objet d'une suspension ou d'une interdiction, le fait de ne pas respecter les conditions ou les restrictions émises pour l'utilisation du produit et le fait de ne pas mettre en oeuvre les mesures de retrait, de destruction du produit ou de diffusion de mise en garde ou de précautions d'emploi ordonnées par l'Agence²²³.

L'Agence détient donc le pouvoir décisionnel en matière d'évaluation et de contrôle sanitaire des produits de thérapie génique et cellulaire. Elle doit cependant obligatoirement saisir différentes instances consultatives avant d'autoriser un

²¹⁹ *Code de la santé publique*, art. L. 5312-1

²²⁰ *Code de la santé publique*, art. L. 1123-8 et L. 5313-1 à L. 5313-4.

²²¹ *Code de la santé publique*, art. L. 1123-8.

²²² *Code de la santé publique*, art. L. 1123-8.

²²³ *Code de la santé publique*, art. L. 5451-1.

protocole : la Commission de thérapie génique, la Commission de Génie génétique, la Commission d'études de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, le Groupe d'experts sur la sécurité virale et le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales.

i-i) La Commission de thérapie génique

L'Agence est, de plus, chargée du fonctionnement de la **Commission de thérapie génique**²²⁴ Créée par l'arrêté du 9 mai 1995²²⁵ au sein de l'Agence du médicament, cette Commission est «chargée de coordonner l'information des différentes instances consultatives placées auprès de l'Agence [...] et appelées à émettre des avis sur les projets de recherche biomédicale ou des demandes relatives aux autorisations de mise sur le marché ou d'utiliser des médicaments, produits ou procédés de thérapie génique»²²⁶. Cette Commission fait partie de l'Agence et plus précisément du Département de l'Évaluation des Produits Biologiques. Elle a donc pour finalité d'aider l'Agence à prendre des décisions. Plus précisément, la Commission formule, à la demande du directeur général de l'Agence, un avis sur toute question relative aux médicaments, produits ou procédés de thérapie génique. Elle recueille les informations ou déclarations qui seront ensuite adressées à l'Agence concernant les recherches biomédicales avec des produits de thérapie génique et assure le suivi de ces dossiers. Finalement, elle prépare les avis de la Commission, du groupe d'experts sur la sécurité virale des médicaments et du groupe d'experts sur les recherches biomédicales lorsqu'ils portent sur les produits ou procédés de thérapie génique²²⁷.

224 *Code de la santé publique*, art. L. 5311-2-5°, L. 1261-3.

225 *Arrêté du 9 mai 1995 portant création d'une commission de Génie génétique*, J.O. 13 mai 1995, p. 8094.

226 *Id.*, art. 1.

227 *Id.*

En vertu de l'arrêté, cette Commission est composée de quinze membres dont trois représentants de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et douze personnalités scientifiques compétentes dans le domaine de la thérapie génique²²⁸. Elle peut recourir à des experts externes pour l'examen de questions spécifiques²²⁹. Ses travaux demeurent confidentiels²³⁰.

La Commission n'a cependant pas encore été créée à ce jour. Un groupe de travail «thérapie génique», sans existence légale, a cependant été mis en place au sein de l'Agence²³¹. Il est constitué d'experts externes compétents en matière de thérapie génique, thérapie cellulaire, biochimie, biologie moléculaire et virologie qui sont nommés par le directeur général de l'Agence. Le groupe de travail rend des avis, à la demande du directeur général, sur les contrôles en laboratoire qu'il est nécessaire de prévoir dans le domaine de la thérapie génique et sur toute question relative aux contrôles de qualité des produits de thérapie génique. Il rend un avis définitif après consultation des commissions de génie génétique, génie biomoléculaire et sécurité virale.

i-ii) La Commission de Génie génétique, la Commission d'études de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, le Groupe d'experts sur la sécurité virale et le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales

Puisqu'il faut protéger à la fois l'environnement et les humains, il importe de procéder à différentes évaluations des risques, lesquelles ont été attribuées à des autorités consultatives distinctes. Ainsi, l'évaluation des risques environnementaux dépend de la Commission de Génie génétique et de la Commission d'études de la

²²⁸ *Id.*, art. 2.

²²⁹ *Id.*, art. 3.

²³⁰ *Id.*, art. 4.

²³¹ *Décision du 24 juillet 2000 portant création d'un groupe de travail sur les contrôles des produits de thérapie génique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*, J.O. 9 août 2000, p. 12344.

dissémination des produits issus du génie biomoléculaire alors que l'évaluation des risques pour l'humain relèvent du Groupe d'experts sur la sécurité virale et du Groupe d'experts sur les recherches biomédicales. Les commissions ne sont toutefois plus saisies systématiquement comme c'était le cas à l'époque de l'Agence du Médicament. On a simplifié la procédure et elles sont maintenant saisies par l'Agence française en fonction des risques présentés dans un projet.

Instituée auprès des ministres chargés de la Recherche et de l'Environnement par décret²³², la **Commission de génie génétique (CGG)** s'est vue attribuer l'évaluation des risques que présentent les organismes génétiquement modifiés, les procédés utilisés pour leur obtention et les dangers potentiels liés à l'utilisation des techniques de génie génétique²³³. Elle se prononce sur la classe de risque et sur les mesures de confinement souhaitables pour la manipulation de l'OGM afin de prévenir les risques pour la santé publique ou l'environnement lors de l'utilisation de ces organismes, donc lors des essais cliniques et de la manipulation des produits de thérapie génique²³⁴. Elle est consultée dans le cadre de la procédure d'agrément des installations utilisant des organismes génétiquement modifiés²³⁵. Cette commission est composée d'un membre de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques et de dix-neuf membres désignés en raison de leur compétence scientifique en matière de génie génétique, de protection de la santé publique ou de protection de l'environnement²³⁶.

232 Décret n° 89-306 du 11 mai 1989 portant création d'une Commission de Génie génétique, JO 13 mai 1989, modifié par le décret n° 93-75 du 18 janvier 1993, JO 20 janvier 1993 (intégré dans le décret de 89), art 1.

233 Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, art. 3-1, al. 1; Décret n° 89-306 du 11 mai 1989 portant création d'une Commission de Génie génétique, art. 1, al. 2.

234 Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, art. 3-1, al. 2 et Décret n° 89-306 du 11 mai 1989 portant création d'une Commission de Génie génétique, art. 1, al. 3.

235 Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, art. 6.

236 Décret n° 89-306 du 11 mai 1989 portant création d'une Commission de Génie génétique, art. 7.

La Commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire (CGBM) a été initialement créée en novembre 1986 par le ministre de l'agriculture, puis dotée d'un nouveau statut en 1993²³⁷. Placée sous l'autorité du ministre de l'agriculture et du ministre de l'environnement, la CGBM est d'abord chargée d'évaluer les risques liés à la dissémination volontaire d'OGM pour la santé publique et pour l'environnement²³⁸. On entend par dissémination volontaire, «toute introduction intentionnelle dans l'environnement, à des fins de recherche ou de développement ou à toute autre fin que la mise sur le marché, d'un organisme génétiquement modifié ou d'une combinaison d'organismes génétiquement modifiés»²³⁹ «De fait, toute recherche clinique [de thérapie génique] aboutit, par l'intermédiaire du malade lui-même, à une telle dissémination», comme le souligne C. Greslon dans son mémoire de D.E.S.S.²⁴⁰. La CGBM se prononce après le classement proposé par la CGG sur la durée de confinement et les contrôles à effectuer pour permettre au participant de quitter le niveau de confinement établi. Elle recommande de plus toutes les mesures de sécurité nécessaires pour la protection de l'environnement du participant, notamment à un protocole de thérapie génique.

Cette Commission est formée de dix-huit membres, soit un représentant des industries mettant en oeuvre des OGM, un représentant de la production agricole, un représentant d'une association de défense des consommateurs, un représentant d'une association de protection de l'environnement, un représentant des salariés des industries mettant en oeuvre des OGM, une personnalité qualifiée en raison de ses compétences juridiques et onze experts scientifiques compétents dans le domaine du

237 Décret n° 93-235 du 23 février 1993 portant création de la commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, J.O. 24 fév. 1993.

238 Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, art. 3-II.

239 *Id.*, art. 10.

240 C. GRESLON, *op. cit.*, note 35, p. 27.

génie biomoléculaire²⁴¹. Un représentant du ministre chargé de la Santé assiste aussi aux réunions mais à titre de simple observateur uniquement²⁴².

Le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales, quant à lui, a été créé en vertu de l'*Arrêté du 28 avril 1994*²⁴³. Il est chargé de rendre un avis, à la demande du directeur général de la santé, sur toute question relative à la réalisation de recherches biomédicales sur l'être humain, de coordonner et d'harmoniser le fonctionnement des CCPPRB, de donner un avis sur les conditions de sécurité des lieux de recherches sans bénéfice individuel direct, d'examiner les effets indésirables et de proposer toutes les mesures utiles à l'instruction des dossiers, ce qui peut aller jusqu'à suspendre ou interdire les recherches²⁴⁴. Ce groupe sollicite l'avis du **Groupe d'experts sur la sécurité virale** lorsqu'il apparaît qu'une recherche comporte des risques pathogènes éventuels liés à des virus ou à des agents transmissibles²⁴⁵. Ainsi, ce dernier groupe peut être appelé à rendre un avis sur l'évaluation de la sécurité d'un essai clinique de thérapie génique comportant l'usage d'un vecteur viral.

ii) **Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale**

Le contrôle effectué par les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) s'effectue en dehors du système coordonné par l'Agence française. Ces comités ont pour mandat de rendre des avis sur la rigueur scientifique des projets de recherche et la garantie des droits des personnes.

241 *Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés*, art. 3-II, al. 3; *Décret n° 93-235 du 23 février 1993 portant création de la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire*, art. 3.

242 *Décret n° 93-235 du 23 février 1993 portant création de la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire*, art. 3.

243 *Arrêté du 28 avril 1994 portant création d'un groupe d'experts sur les recherches biomédicales*, J.O. 7 mai 1994, p. 6673.

244 *Id.*, art. 1 et 2.

245 *Id.*, art. 4.

Avec une composition pluridisciplinaire comme les comités d'éthique de la recherche au Canada, chaque CCPPRB compte douze membres titulaires parmi lesquels on retrouve une personne compétente en éthique, une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social, un psychologue, un juriste, quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale dont trois médecins, un médecin généraliste, deux pharmaciens et un/e infirmier/e²⁴⁶. Ces personnes sont nommées par le représentant de l'État dans la région où le comité est établi. Contrairement aux comités canadiens qui relèvent très souvent au niveau administratif des établissements hospitaliers, les comités français dépendent de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales où ils siègent à moins d'une entente entre la direction générale et un établissement hospitalier public²⁴⁷.

L'investigateur d'une recherche biomédicale est donc aussi tenu de soumettre son projet, avant qu'il ne débute, au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) agréé de la région où il exerce son activité²⁴⁸. Ce dernier doit rendre un avis pour chaque projet de recherche sur «les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information «avant et pendant la durée de la recherche» et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs»²⁴⁹. À la différence des décisions des CÉR canadiens, l'avis d'un CCPPRB est purement consultatif. Il n'empêche donc pas à lui seul la mise en marche d'un projet de recherche mais l'avis du comité risque d'avoir un impact sur

246 *Code de la santé publique*, art. R. 2001.

247 *Code de la santé publique*, art. R. 2002.

248 *Code de la santé publique*, art. L.1123-6, R. 2029. Il est intéressant de noter qu'en cas de recherche multicentrique, une seule demande suffit.

249 *Code de la santé publique*, art. L. 1123-7.

l'autorisation de l'Agence française. Les avis ont aussi un effet de publicité puisqu'ils sont présentés aux personnes sollicitées comme participants. Le rôle des CCPPRB est complètement distinct de celui du Comité consultatif national d'éthique. Le CCPPRB examine des projets de recherche dans le cadre juridique fixé par la loi alors que le CCNE réfléchit et rend des avis sur des problèmes éthiques.

La définition juridique de la thérapie génique au sein du *Code de la santé publique* a donné lieu à l'application d'un régime juridique d'exception, plus restrictif, pour la thérapie génique. Cela permet de prendre en compte les risques particuliers de la thérapie génique. En plaçant les produits de thérapie génique sous une seule instance de régulation et de contrôle, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la France a fait un choix judicieux. Outre le fait que cela facilite la tâche des chercheurs, ce système permet une meilleure collaboration entre les autorités et rallie l'expertise nécessaire à l'évaluation des risques de la thérapie génique. Le rôle du CCPPRB nous laisse quant à lui un peu plus perplexe étant donné la nature purement consultative de ces avis. Il est pourtant le seul organisme mandaté pour assurer le respect des dispositions législatives sur la recherche.

Section 3 Les États-Unis : un système à deux vitesses privé/public

Ce sont les Américains qui entreprirent, il y a une dizaine d'années, le premier essai clinique (approuvé) de thérapie génique²⁵⁰. C'est aussi eux qui comptent le plus grand nombre d'essais cliniques à leur actif. En octobre 1999, le décès de Jesse Gelsinger, le premier décès associé à un essai de thérapie génique, est rapporté dans la revue *Nature*²⁵¹. Cet événement a remis en cause l'adéquation du cadre normatif appliqué à la thérapie génique.

²⁵⁰ W. F. ANDERSON, *loc. cit.*, note 30.

²⁵¹ S. LEHRMAN, *loc. cit.*, note 65.

a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique

Dès 1974, les National Institutes of Health (NIH) vont de l'avant en encadrant la recherche sur l'ADN recombinant. Le Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) est créée. En novembre 1982, la Commission présidentielle publie un rapport, *Splicing Life*²⁵², résultat de deux années de délibérations et d'auditions publiques. La Commission y défend vigoureusement la poursuite des recherches sur l'ADN recombinant. Elle suggère aussi d'élargir le champ d'évaluation du Recombinant Advisory Committee pour y inclure les implications éthiques et sociales de la thérapie génique. En décembre 1984, le Office of Technology Assessment publie un document de fond sur la thérapie génique qui insiste sur la distinction entre la thérapie génique somatique et la thérapie génique germinale : «[c]ivil, religious, scientific, and medical groups have all accepted, in principle, the appropriateness of gene therapy of somatic cells in humans for specific genetic diseases. Somatic cell gene therapy is seen as an extension of present methods of therapy that might be preferable to other technologies»²⁵³. L'appui du public amène le *Recombinant DNA Advisory Committee* (RAC) à accepter de considérer l'évaluation de protocoles de thérapie génique somatique.

i) Les règles sur la recherche

L'acceptabilité de la thérapie génique et son évaluation exigèrent que l'on définisse quelles normes devaient être appliquées à la thérapie génique. À titre de recherche, on décida que les essais cliniques de thérapie génique devaient respecter les standards établis pour l'ensemble de la recherche clinique. Le *Code of Federal Regulation* prévoit des dispositions auxquelles sont assujetties toutes les

252 PRESIDENT'S COMMISSION FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN MEDICINE AND BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, *Splicing Life : A Report on the Social and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings*, Washington D.C., The Commission, 1982, 115 p.

253 CONGRESS OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, *Human Gene Therapy : Background Paper*, Washington D.C., Congress of the United States, Office of Technology Assessment, 1984, p. 47.

expérimentations sur les êtres humains²⁵⁴. Considérés comme de l'expérimentation, les essais cliniques de thérapie génique doivent donc se faire dans le respect de ces dispositions réglementaires qui s'attardent principalement à l'évaluation des projets par les Institutional Review Boards, aux risques admissibles, à la sélection des sujets, au consentement et à la protection de la vie privée des participants.

ii) Les directives des NIH

Outre les règles générales de la recherche biomédicale, certains essais cliniques doivent se soumettre aux directives établies par les NIH²⁵⁵. Les NIH sont des instituts fédéraux qui ont comme mission «to uncover new knowledge that will lead to better health for everyone»²⁵⁶. Pour accomplir cette mission, les NIH font de la recherche dans leurs propres laboratoires et subventionnent d'autres recherches qui se déroulent dans les universités, les hôpitaux, des centres de recherche à travers le pays et à l'étranger, contribuent à la formation des chercheurs et encouragent la communication de l'information biomédicale.

Ainsi, leurs directives ne peuvent s'étendre qu'à la recherche subventionnée par les NIH, par des institutions qui reçoivent leurs fonds ou qui se déroule dans les murs des NIH. Dans les faits, la majorité des essais de thérapie génique sont assujettis aux directives des NIH.²⁵⁷ Ils doivent respecter les *Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (the NIH Guidelines)*²⁵⁸ qui contiennent en appendice

254 DHHS-- *Basic Policy for Protection of Human Research Subjects*, 45 CFR 46 (2000).

255 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, sec. I-D.

256 OFFICE OF COMMUNICATIONS AND PUBLIC LIAISON, OFFICE OF THE DIRECTOR, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *National Institutes of Health*, Août 1999, [<http://www.nih.gov/welcome/nihnew.htm>].

257 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, ADVISORY COMMITTEE TO THE DIRECTOR WORKING GROUP ON NIH OVERSIGHT OF CLINICAL GENE TRANSFER RESEARCH, *Enhancing the Protection of Human Subjects in Gene Transfer at the National Institutes of Health*, Washington, 12 juil. 2000, [<http://www.nih.gov/about/director/07122000.htm>], p. 17.

258 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13.

les *Points to Consider in the Design and the Submission of Human Somatic Cell Gene Therapy Protocols*, les premières directives créées pour la conception et la soumission de projets de recherche dans le domaine de la thérapie génique sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir plus tard. Les *NIH Guidelines* ont été révisées à la suite de l'affaire Gelsinger pour améliorer la surveillance des essais cliniques de thérapie génique.²⁵⁹

iii) Le Federal Food, Drug and Cosmetic Act et des directives spécifiques

Les essais cliniques de thérapie génique doivent par ailleurs respecter les articles du *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*²⁶⁰. Les produits fabriqués à partir de techniques d'ADN recombinant utilisés pour la thérapie génique répondent à la définition de produit biologique énoncée dans la loi tout comme c'est le cas sous la *Loi sur les aliments et drogues* canadienne. Au sens de la loi, le mot "biological product" est défini comme suit : « a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings»²⁶¹.

Aux États-Unis, la nécessité d'un contrôle accru des produits biologiques fut reconnu vers la fin du dix-neuvième siècle, qui correspond avec les premiers usages de produits biologiques à grande échelle. Ce sont des incidents dramatiques liés à la contamination de produits qui ont mené à la promulgation du *Biologics Control Act of 1902*²⁶². Depuis ce temps, les fabricants de produits biologiques doivent obtenir des

259 Voir DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, ADVISORY COMMITTEE TO THE DIRECTOR WORKING GROUP ON NIH OVERSIGHT OF CLINICAL GENE TRANSFER RESEARCH, *op. cit.*, note 257.

260 *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, 21 U.S.C. (2000).

261 *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, art. 353 g),. Cet article réfère au titre 42, Public Health and Welfare, art. 262 i).

262 32 Stat. 728.

licences pour la fabrication de produits biologiques destinés à la vente²⁶³. Au stade des essais cliniques, des lignes directrices guident les chercheurs afin qu'ils soumettent, lors de leur présentation préclinique de drogue nouvelle de recherche, les informations nécessaires à assurer la sécurité des produits de thérapie génique. Les règles américaines qui encadrent la fabrication des produits biologiques et les demandes de drogue nouvelle de recherche sont similaires aux dispositions canadiennes.

La FDA a en outre rédigé des lignes directrices plus spécifiques pour guider l'industrie: *Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy*²⁶⁴ et tout récemment *Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors*²⁶⁵. Ces directives représentent la position de la FDA sur le développement et l'encadrement des produits de thérapie cellulaire somatique mais elles ne sont toutefois pas contraignantes.

Contrairement à la France, les États-Unis n'ont aucune loi ou règlement qui aborde spécifiquement le déroulement des essais cliniques de thérapie génique. La thérapie génique a été intégrée tour à tour aux médicaments biologiques et aux expérimentations. Un projet de règlement portant sur la dissémination publique de certaines informations liées à l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique et de la xénotransplantation créerait pour la première fois, s'il était adopté, un cadre juridique

263 *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, sec.314. Au Canada, *Loi sur les aliments et drogues*, art. 12 et *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.04.001 et suiv.

264 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy*, Mars 1998.

265 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER), *Guidance for Industry, Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors*, Rockville, Oct. 2000, [<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>].

spécifique à la thérapie génique²⁶⁶. Les lignes directrices des NIH et de la FDA reconnaissent cependant le caractère particulier de la thérapie génique en offrant un cadre aménagé pour cette dernière, contrairement au Canada qui n'a qu'un ensemble de politiques sur la recherche avec les sujets humains en général.

b) La mise sur pied de structures d'évaluation

Aux États-Unis, le processus de surveillance de la thérapie génique est le fruit d'une structure régulatrice à plusieurs paliers. La thérapie génique est particulière du fait que l'évaluation de sa sécurité et de son efficacité relève à la fois des National Institutes of Health (NIH) et de la Food and Drug Administration (FDA). Ces deux autorités sont toutes deux chapeautées par le *Department of Health and Human Services*. Leur rôle et leur pouvoir respectifs sont toutefois différents.

Comme nous l'avons dit auparavant, les pouvoirs des NIH se limitent strictement aux recherches qu'ils subventionnent, qui se poursuivent dans leurs murs ou qui sont subventionnées par des institutions qui reçoivent des fonds des NIH. Contrairement à la FDA, les NIH n'ont pas le pouvoir statutaire de commander l'arrêt ou le début d'un projet de recherche. La contraignabilité de leur pouvoir vient plutôt du contrôle qu'ils ont sur l'attribution des fonds de recherche. La FDA supervise, d'un point de vue scientifique, tous les essais cliniques de thérapie génique sans égard à leur source de financement.

Si la recherche s'inscrit dans le champ d'application des *NIH Guidelines*, il est impossible de recruter des participants pour un essai de thérapie génique avant que le processus de révision du RAC n'ait été complété, que les approbations du *Institutional Biosafety Committee* et du *Institutional Review Board* aient été obtenues et que la *Food and Drug Administration* ait délivré un numéro d'Investigational New Drug (IND).

²⁶⁶ *Availability for Public Disclosure and Submission to FDA for Public Disclosure of Certain Data and Information Related to Human Gene Therapy or Xenotransplantation, Proposed Rules*, précitées, note 9.

Dans les autres cas, ceux pour lesquels le financement des projets provient du secteur privé, il suffit de l'approbation d'un *Institutional Review Board* et du *Food and Drug Administration*. Cette différence entre les modes d'évaluation des protocoles illustre bien la co-existence de deux systèmes normatifs parallèles, le système public qui soumet les chercheurs à des normes strictes et bien détaillées et le système privé caractérisé par l'absence de plusieurs normes et conséquemment de structures d'évaluation.

i) Le Recombinant Advisory Committee

Établi en 1975 par les NIH, le *Recombinant Advisory Committee* (RAC) est un comité fédéral aviseur qui a pour mission «to consider the current state of knowledge and technology regarding DNA recombinants, their survival in nature, their transferability to other organisms, and their societal impact. The Committee shall recommend guidelines for the safe and ethical conduct of recombinant DNA research»²⁶⁷. Ce comité est composé de 15 membres nommés par le directeur des NIH. Au moins huit d'entre eux sont sélectionnés parmi des experts dans le domaine de la génétique moléculaire, de la biologie moléculaire, de la recherche sur l'ADN recombinant ou dans d'autres domaines scientifiques et au moins quatre membres doivent être des spécialistes du droit, de l'éthique, des standards de conduite professionnelle, des positions du public, de l'environnement, de la santé publique, de la santé en milieu de travail ou de domaines connexes. S'ajoutent des membres non-votants issus d'une panoplie d'agences fédérales²⁶⁸.

En regard de sa mission, le RAC joue un rôle important dans l'évaluation des protocoles sur la thérapie génique financés par les fonds publics. Son degré d'implication n'a toutefois pas toujours été le même. Au départ, le RAC devait réviser systématiquement chaque protocole portant sur la thérapie génique. En 1995, le RAC

²⁶⁷ *Recombinant DNA Advisory Committee Charter*, 18 juin 1999, [<http://www.nih.gov/od/orda/charter.htm>].

²⁶⁸ *Id.*

dressa une liste des protocoles types qui feraient désormais l'objet d'une révision accélérée sans passer sous les yeux de l'ensemble du comité. Il fut proposé que le RAC ne révise de façon routinière que les nouveaux aspects de la recherche sur la thérapie génique, tels que les nouveaux systèmes de vecteurs, l'application à de nouvelles maladies, etc. Puis, en juillet 1996, on proposa d'abolir le RAC et d'attribuer au Food and Drug Administration (FDA) toutes les activités d'approbation²⁶⁹. Un sursis lui fut finalement accordé par les NIH trouvant la proposition prématurée. On décida cependant que le RAC devait céder complètement ses fonctions d'approbation individuelle des projets de recherche au FDA, continuer l'enregistrement des protocoles de recherche sur la thérapie génique au NIH, continuer les discussions sur les nouveaux aspects de la recherche sur la thérapie génique sans toutefois procéder à l'évaluation individuelle de protocoles, convoquer régulièrement des conférences sur la régulation de la thérapie génique et finalement, améliorer la communication au public d'informations relatives aux essais cliniques de thérapie génique²⁷⁰.

Ainsi, pour qu'un protocole fasse aujourd'hui l'objet d'une évaluation complète par le RAC, il doit absolument présenter des aspects nouveaux méritant une discussion publique. Le protocole doit tout de même est soumis au RAC qui conclut dans un délai de quinze jours que l'expérimentation présente les caractéristiques menant à une discussion publique ou qu'elle est exemptée d'une telle révision publique²⁷¹. À la suite d'une révision publique par le RAC, l'Office of Biotechnology Activities des NIH (NIH OBA) envoie une lettre résumant les commentaires et

269 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, « Notice of Intent to Propose Amendments to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules Regarding Enhanced Oversight of Recombinant DNA Activities », 61 : 131 *Fed. Reg.* 35 774 (8 juillet 1996) 35774, pp. 35774-35777.

270 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, « Notice of Actions Under the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines) », 62 : 211 *Fed. Reg.* 53 908 (31 octobre 1997), pp. 59032-59046. Voir aussi pour les Gene Therapy Policy Conferences : DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. L.

271 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-I-B-1.

recommandations du RAC au directeur des NIH, au chercheur principal, à l'institution subventionnaire ainsi qu'aux autres organismes qui relèvent du DHHS lorsque cela est approprié. Les recommandations du RAC au sujet d'un protocole doivent être suivies par tous ces intervenants.²⁷² Une fois qu'un essai clinique a débuté, le NIH OBA et le RAC sont aussi chargés d'assurer un suivi²⁷³.

Les discussions du RAC ont non seulement pour but d'assurer la conduite sécuritaire et éthique des recherches sur la thérapie génique mais aussi de faciliter la compréhension du public quand aux nouveaux domaines de recherche biomédicale²⁷⁴. Il est donc fort intéressant de noter que les réunions du RAC sont ouvertes au public à moins que des secrets commerciaux ou autres informations confidentielles ne fassent l'objet d'une révision²⁷⁵.

ii) **Le Institutional Biosafety Committee**

L'évaluation de la sécurité d'une recherche à travers l'identification des risques potentiels biologiques pour la santé publique et l'environnement relève du Institutional Biosafety Committee (IBC) Chaque institution soumise aux directives des NIH doit en effet mettre sur pied un IBC dont les responsabilités n'ont pas besoin d'être limitées aux recherches avec de l'ADN recombinant²⁷⁶. Les institutions qui ne sont pas soumises aux directives sont tout de même encouragées à instituer un tel processus d'évaluation.²⁷⁷ Ce comité doit être formé d'au moins cinq membres ayant ensemble une expertise et une expérience dans le domaine de technologies utilisant de l'ADN recombinant, la capacité d'évaluer la sécurité des recherches avec de l'ADN recombinant et d'identifier tous les risques potentiels pour la santé publique et

²⁷² *Id.*, app. M, app. M-I-B-1.

²⁷³ *Id.*, app. M-I-C.

²⁷⁴ *Id.*, app. M.

²⁷⁵ *Id.*

²⁷⁶ *Id.*, sec. IV-B-2.

²⁷⁷ *Id.*, sec. IV-B-2-a-(1) et IV-D-2.

l'environnement²⁷⁸. Il est recommandé que l'IBC inclue des personnes ayant de l'expertise avec la technologie de l'ADN recombinant, la sécurité biologique et le confinement physique, des personnes ayant des connaissances dans les politiques institutionnelles, le droit et les standards de conduite et de pratique professionnelle, dans les attitudes des communautés, et dans l'environnement, ainsi qu'au moins un membre représentant les employés du laboratoire²⁷⁹.

Concrètement, l'approbation d'un IBC est requise pour les projets de recherche impliquant l'administration de matériel contenant de l'ADN recombinant à des êtres humains²⁸⁰, donc pour tout projet de thérapie génique. À cette fin, le comité évalue les taux de confinement, les installations, les procédures, les usages, l'entraînement ainsi que l'expertise du personnel impliqué. Il s'assure du respect des *NIH Guidelines* par le chercheur principal. Il doit aussi voir à ce que les participants n'aient pas été enrôlés avant que le processus du RAC n'ait été complété ainsi qu'évaluer les enjeux soulevés par le RAC en regard du projet et la réponse du chercheur principal. Finalement, il veille à ce que l'équipe de recherche suive les exigences, mises de l'avant dans les directives des NIH en matière de surveillance, de compte-rendu des données et des effets négatifs.²⁸¹

L'approbation doit être donnée par le IBC mis en place dans l'institution où sera administré l'ADN recombinant aux participants. Le comité donnera son approbation finale seulement après que le processus de révision par le RAC ait été complété²⁸². Lorsque c'est possible, en raison de la protection de la vie privée et des intérêts commerciaux, on encourage le comité à rendre ses réunions publiques et on requiert que l'institution rende publique les minutes des réunions du IBC sur demande²⁸³.

278 *Id.*, sec. IV-B-2-a, sec. IV-B-6.

279 *Id.*, sec. IV-B-2-a-(2).

280 *Id.*, app. M.

281 *Id.*, sec. IV-B-2-b-(1), sec. IV-B-6.

282 *Id.*, sec. IV-B-2-a-(1).

283 *Id.*, sec. IV-B-2-a-(6), (7).

iii) **La Food and Drug Administration : le Center for Biologics Evaluation and Research**

La Food and Drug Administration est un organisme fédéral qui a pour mission de protéger la santé publique. Elle est, à cet effet, chargée notamment de réviser la recherche clinique, d'agir sur la commercialisation des produits réglementés ainsi que d'assurer la sécurité et l'efficacité des aliments, des cosmétiques et des drogues²⁸⁴. Au sein de la Food and Drug Administration (FDA), la thérapie génique relève plus spécifiquement du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) qui comporte beaucoup de similitudes avec le Bureau des produits biologiques du Canada. Son mandat se résume à protéger et améliorer la santé publique à travers le contrôle des produits biologiques²⁸⁵.

En ce qui concerne le processus d'examen de la FDA, toutes les expérimentations cliniques d'une drogue nouvelle doivent commencer par le dépôt auprès de la FDA d'une Investigational New Drug Application (IND)²⁸⁶. La FDA évalue les demandes sous l'angle de la sécurité et de l'efficacité des produits de thérapie génique à travers le design de l'étude et la conformité aux bonnes pratiques cliniques²⁸⁷. La FDA dispose d'un délai de trente jours pour rendre sa décision. La FDA a le pouvoir statuaire d'autoriser l'essai clinique d'une nouvelle drogue d'investigation avec ou sans modification au protocole ou de le mettre en suspens afin d'assurer la sécurité des humains²⁸⁸. Sa décision est indépendante de la décision du RAC. Cela n'empêche pas la FDA de tenir compte de cette décision. En effet, si le RAC décide qu'une révision publique s'avère nécessaire, la FDA exige à la fin de sa

284 *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, Pub. L. No. 105-115, 111 Stat. 2296, art. 406.

285 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *CBER Mission/Vision*, [<http://fda.gov/cber/inside/mission.htm#mission>].

286 21 CFR 312.20 et 21 CFR 312.23.

287 21 CFR 312.22 et 21 CFR 312.23.

288 21 CFR 312.40 et 21 CFR 312.42.

propre évaluation pour l'obtention du IND que le début de la recherche soit reporté jusqu'à ce que la révision du RAC soit complétée²⁸⁹.

De plus, la FDA peut exercer un contrôle et une surveillance des essais cliniques par des demandes d'informations et des inspections sur les lieux de recherche²⁹⁰. Même une fois le projet en cours, la FDA a le pouvoir d'en suspendre le déroulement, à certaines conditions, pour assurer la protection des gens²⁹¹.

iv) L'Institutional Review Board

La réglementation sur la recherche, celle sur les drogues et les directives des NIH ont ceci en commun. Elles exigent toutes que chaque essai clinique reçoive l'approbation d'un Institutional Review Board (IRB), le pendant américain des comités d'éthiques de la recherche canadiens²⁹². Le but premier des IRBs est d'assurer la protection des droits et du bien-être des participants²⁹³.

Les IRBs sont composés d'au moins cinq membres provenant de différents secteurs : au moins un individu d'un domaine scientifique, un autre d'un domaine non-scientifique ainsi que quelqu'un qui n'est ni affilié à l'institution, ni membre de la famille immédiate d'une personne affiliée à l'institution. Un IRB peut de plus inviter des gens ayant des compétences dans des domaines particuliers pour assister à l'évaluation d'un projet requérant une telle expertise²⁹⁴. À la différence des CÉR canadiens, il n'est pas requis d'avoir au sein d'un IRB américain un juriste et un

289 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, Lettre envoyée aux organismes et institutions subventionnaires et aux chercheurs principaux, 5 nov. 1999.

290 21 CFR 312.41 et 21 CFR 312.58.

291 21 CFR 312.42.

292 45 CFR 46; 21 CFR 50 et 21 CFR 56.103; DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, sec. III-C.

293 21 CFR 56.102 g).

294 45 CFR 46.107, 21 CFR 56.107.

éthicien. Ceci n'est pas sans nous laissé perplexe étant donné son rôle de protection des droits des participants ainsi que d'évaluation des enjeux éthiques de la recherche.

Les IRB ont le pouvoir statutaire de réviser les projets de recherche, de les approuver, de requérir des modifications de les désapprouver ou encore d'en suspendre le déroulement une fois la recherche en cours²⁹⁵. Dans le cadre de leur évaluation, ils doivent porter leur attention sur l'obtention du consentement des participants, la minimisation des risques, les bénéfices raisonnablement anticipés, la sélection des participants, les mesures prévues pour le suivi des projets, la protection de la vie privée des participants²⁹⁶.

Ce survol des normes et des organismes régulateurs américains nous permet de constater qu'un encadrement sophistiqué et adapté de la thérapie génique est en place, que les différents risques font l'objet d'une évaluation par des autorités spécialisées et que tous ceux qui peuvent être concernés de près ou de loin par la thérapie génique sont impliqués dans le processus d'évaluation et d'encadrement : les chercheurs, les promoteurs, les participants et même le public qui peut assister aux réunions du RAC. Ce modèle est admirable à la condition toutefois que la recherche soit subventionnée par des fonds publics. Cela s'explique par le fait que l'encadrement provient en grande partie des NIH. Or, les NIH n'ont pas la compétence nécessaire pour encadrer n'importe quel type d'essai clinique. Seule la recherche financée par cet organisme subventionnaire, par une institution recevant des fonds des NIH ou menée par les NIH est tenue de respecter les lignes directrices des NIH. La recherche financée par des organismes privés n'est pas tenue de respecter l'encadrement spécifique des *NIH Guidelines* et échappe donc à l'évaluation du RAC et des Institutional Biosafety Committees. Il s'agit, selon nous, d'une très grande lacune du système américain. Le système anglais est intéressant en ce qu'il ne présente pas de telle faille tout en offrant un encadrement très circonstancié.

295 45 CFR 46.109, 45 CFR 46.113, 21 CFR 56.109 et 21 CFR 56.113.

296 45 CFR 46.110, 45 CFR 46.111 et 21 CFR 56.111.

Section 4 Le Royaume-Uni : un système autonome et indépendant

Lorsque le premier essai clinique de thérapie génique fut discuté en 1988 devant le Recombinant Advisory Committee, il devint clair pour les Anglais que la thérapie génique n'allait pas tarder à faire son entrée au Royaume-Uni. Ils voulurent dès lors prévoir un cadre normatif qui prendrait en considération les différents enjeux soulevés par la thérapie génique²⁹⁷. Les années qui suivirent démontrèrent le sérieux des démarches par la mise en place d'un système normatif original : un système autonome et indépendant dévoué uniquement à l'encadrement de la thérapie génique.

a) L'inventaire des normes applicables à la thérapie génique

Bien que l'on aborda d'abord la thérapie génique dans le contexte de l'embryologie (i), le système normatif créé pour la thérapie génique trouve principalement sa source auprès du Gene Therapy Advisory Committee. Ce comité national centralise toute l'information relative à la thérapie génique. Il accorde les autorisations, assure le suivi et répertorie les essais cliniques. Il établit les lignes directrices qui guident la recherche sur la thérapie génique(ii). Ce système central fait l'unicité et la force du Royaume-Uni en matière d'encadrement de la thérapie génique. Il ne soustrait toutefois pas les produits de thérapie génique aux règles du *Medicines Act* (iii) qui s'appliquent de façon plus large à l'ensemble des médicaments ni aux règles relatives aux organismes génétiquement modifiés (iv).

i) Le Human Fertilisation and Embryology Act 1990

Il est intéressant de noter que les premières allusions à la thérapie génique au Royaume-Uni ont eu lieu dans le domaine de l'embryologie et non du génie génétique. C'est en 1984 que l'on put apercevoir pour la première fois, au Royaume-Uni, une brève allusion à la thérapie génique au sein du rapport d'une Commission d'enquête

²⁹⁷ Anthony J. TAYLOR et June LLOYD, « The Role of the Gene Therapy Advisory Committee in the Oversight of Gene Therapy Research in the United Kingdom », (1995) 23 *Biologicals* 37.

sur la fécondation et l'embryologie humaines (le rapport Warnock)²⁹⁸. On se limita alors à souligner la réalisation possible de la thérapie génique. Quelques années plus tard, le *Human Fertilisation and Embryology Act 1990* proscrit formellement l'altération des cellules germinales pour un traitement ou de la recherche en interdisant que soit modifiée la structure génétique d'une cellule constitutive d'un embryon²⁹⁹.

ii) Les directives du Gene Therapy Advisory Committee

En 1989, le gouvernement anglais mit sur pied le Committee on the Ethics of Gene Therapy (CEGT). Sous la présidence de Sir Cecil Clothier (d'où plus tard, la désignation familière du rapport sous le nom de «rapport Clothier»), on donna au Comité la tâche d'élaborer des directives éthiques sur le traitement des maladies génétiques par la modification génétique des cellules du corps humain³⁰⁰. Le rapport Clothier met l'accent sur l'importance de ne pas chercher à empêcher la science d'évoluer mais plutôt de guider son application³⁰¹. Par ses recommandations, ce document a largement contribué à définir l'approche normative du Royaume-Uni à l'égard de la thérapie génique. Le Comité a endossé la poursuite de la recherche sur la thérapie génique somatique mais il a fait clairement remarquer que la thérapie génique germinale devrait quant à elle être interdite, du moins pour le moment, en raison de l'insuffisance de connaissances pour en évaluer les risques³⁰². Bien qu'il donne le feu vert à la thérapie génique somatique, le Comité recommande que celle-ci soit limitée aux maladies graves ou fatales pour lesquelles n'existent aucun traitement efficace ou disponible³⁰³.

298 S. LE BRIS, *op. cit.*, note 196, p. 17.

299 *Human Fertilisation and Embryology Act 1990*, précité, note 128, art. 1.4 (licences pour le traitement) : «A licence under this paragraph cannot authorise altering the genetic structure of any cell while it forms part of an embryo.» et art. 3.4 (licences pour la recherche) : «A licence under this paragraph cannot authorise altering the genetic structure of any cell while it forms part of an embryo, except in such circumstances (if any) as may be specified in or determined in pursuance of regulations.»

300 COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13.

301 *Id.*, par. 1.12.

302 *Id.*, rec. 7.2 et 8.4.

303 *Id.*, rec. 4.3 et 7.4.

Le Comité conclut en outre que la complexité scientifique et médicale de la thérapie génique requiert pour l'évaluation des différents projets de recherche des compétences techniques spécialisées que ne possèdent pas de nombreux comités locaux d'éthique de la recherche. Ce constat dicte la recommandation de créer un organisme de surveillance national qui assurera l'évaluation des projets de recherche de concert avec les comités locaux³⁰⁴.

Le rapport ne connut aucune suite législative. Le gouvernement anglais ne trouva pas approprié d'encadrer par une loi spécifique un sujet en aussi grande évolution³⁰⁵. Le gouvernement accepta toutefois les recommandations du Comité Clothier quant à la création d'un organisme national. C'est ainsi que naquit, en 1993, le Gene Therapy Advisory Committee (GTAC), un organisme non statutaire sous l'autorité du Département de la Santé, afin de mettre en oeuvre les recommandations du rapport notamment en évaluant les projets de thérapie génique et en conseillant le Ministère de la santé anglais sur le développement de la thérapie génique et ses implications. Le moment était opportun; les essais cliniques de thérapie génique au Royaume-Uni venaient juste de débiter³⁰⁶.

L'élaboration de lignes de conduite pour la recherche en thérapie génique fut au nombre des premières préoccupations du GTAC. Il publia une première version, en 1994, du document normatif intitulé *Guidance on Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects*, puis la révisa en 2000³⁰⁷, l'équivalent en quelque sorte des *Point to Consider* américains. Ce document établit le rôle du GTAC et précise les procédures et les directives qui doivent être respectées au Royaume-Uni lorsque l'on soumet un protocole de thérapie génique ou concernant toute implication

304 *Id.*, rec. 4.8, 7.6. et chapitre 6.

305 John HODGSON, «UK Rules out New Gene Therapy Laws», (1993) 366 *Nature* 194, 194.

306 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *First Annual Report, November 1993-December 1994*, Londres, Health Department of the United Kingdom, 1995, Foreword.

307 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Guidance in Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects*, Londres, Septembre 1994; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13.

de transfert de gènes sur des sujets humains au GTAC. Le GTAC y endosse la décision du Comité Clothier en refusant, pour le moment, de considérer les propositions de recherche portant sur la thérapie génique germinale sur les humains³⁰⁸. Puis, en 1995, il mit à la disposition des chercheurs *Writing Information Leaflets for Patients Participating in Gene Therapy Research*, document par la suite révisé en 2000³⁰⁹. Finalement, en juin 2000, le GTAC complète ses directives de 1994 avec son *Report of the GTAC Adenovirus Working Party*³¹⁰.

iii) Le Medicines Act 1968

Constatant que la thérapie génique n'est pas suffisamment développée pour avoir atteint le stade de traitement, le GTAC réitère à de nombreuses reprises que toute thérapie génique n'est encore que recherche³¹¹. Ainsi, l'utilisation de produits de thérapie génique doit aussi suivre les exigences imposées aux nouveaux produits médicaux. Les chercheurs doivent donc soumettre leurs activités aux procédures implantées par le *Medicines Act 1968*.

iv) Le Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2000 et le Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 1992.

Dans le contexte européen actuel, tout comme la France, le Royaume-Uni doit veiller à l'implantation des directives européennes relatives aux organismes génétiquement modifiés³¹². Les essais cliniques de thérapie génique doivent donc respecter la législation sur les organismes génétiquement modifiés : le *Genetically*

308 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 13.

309 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Writing Information Leaflets for Patients Participating in Gene Therapy Research.*, Londres, 1995, (révisé en 2000).

310 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Report of the GTAC Adenovirus Working Party*, Londres, Juin 2000.

311 Par exemple, GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 118.

312 CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Directive 90/219/EEC on the Contained Use of Genetically Modified Micro-Organisms*, 23 avril 1990, (amendée par la *Directive 98/81/EC*), [<http://biosafety.ihe.be/GB/Dir.Eur.GB/Cont.Use/90.219/TC.html>]; CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Directive 90/220/EEC on the Deliberate Release into the Environment of*

Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2000 et le *Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 1992*. Lorsqu'un essai de thérapie génique comprend l'utilisation de micro-organismes génétiquement modifiés tels que la substance thérapeutique ou le virus vivant modifié génétiquement, il se retrouve assujettis à ces lois³¹³. Ces lois mettent l'accent sur l'importance d'évaluer les risques des procédures pour les humains et l'environnement. Elles exigent notamment une évaluation des risques par des comités locaux, elles introduisent une classification des risques, elles requièrent la notification des activités aux autorités compétentes et l'entrée d'informations dans un registre public.

La caractéristique du modèle anglais provient donc du fait que l'encadrement de la thérapie génique repose essentiellement sur les directives émises par le Gene Therapy Advisory Committee. Ce comité orchestre non seulement l'émission de normes spécifiques à la thérapie génique mais veille aussi au respect de ces normes. Ce phénomène d'autorégulation nous laisse croire qu'il permet d'offrir un encadrement plus adapté aux particularités de la thérapie génique. Nous pensons qu'un comité d'experts est sans aucun doute capable de mieux appréhender les implications profondes de la thérapie génique qu'une autorité aux fonctions élargies.

b) La mise sur pied de structures d'évaluation

En ce qui concerne la thérapie génique, le GTAC est la principale autorité régulatrice au Royaume-Uni. Certes, il existe, dans le pays, plusieurs organismes régulateurs munis de responsabilités dans le domaine de la thérapie génique mais le GTAC est sans contredit au cœur de ceux-ci. Gravitent autour les Local Research Ethics Committees rattachés aux National Health Services, la Medicines Control Agency (MCA), le Health and Safety Executive et le Department of the Environment.

Genetically Modified Organisms, 23 avril 1990, [<http://biosafety.ihe.be/GB/Dir.Eur.GB/Del.Rel./90.220/TC.html>].

313 ADVISORY COMMITTEE ON GENETIC MODIFICATION, « Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2000, Confidentiality and Disclosure of Notified Data », 29 (2000) *Newsletter*.

i) Le Gene Therapy Advisory Committee

Le Gene Therapy Advisory Committee (GTAC) a été créé pour superviser la conduite des essais cliniques de thérapie génique au Royaume-Uni. On lui a attribué le mandat de vérifier l'acceptabilité des protocoles de recherche sur les humains et de conseiller à la fois sur une base éthique et scientifique. Le GTAC a aussi le pouvoir de travailler en collaboration avec d'autres autorités qui oeuvrent dans le même domaine, c'est-à-dire les comités d'éthique locaux de la recherche, la Medicines Control Agency, le Health and Safety Executive et le Department of Environment. Finalement, il a pour mandat de fournir des avis au Ministre de la Santé du Royaume-Uni sur les développements et les implications de la recherche sur la thérapie génique³¹⁴.

Le GTAC est une création gouvernementale non-statutaire. Contrairement aux National Health Services, au Medicines Control Agency (MCA), au Health and Safety Executive et au Department of the Environment qui détiennent des responsabilités statutaires, le GTAC est un organisme consultatif puisqu'il ne détient pas de pouvoirs issus de la loi. Néanmoins, les chercheurs sont encouragés à soumettre leur protocole à son évaluation et à se conformer à ses règles. En outre, il est peu probable que le Medicines Control Agency ou un Local Research Ethics Committee accorde son autorisation sans l'approbation préalable du GTAC³¹⁵.

Le GTAC est constitué de gens qui proviennent de divers milieux professionnels et inclut actuellement des scientifiques, qui forment environ la moitié du comité, puis entre autres pour l'autre moitié, un juriste, un représentant de l'industrie, un représentant de l'administration d'un hôpital, quelqu'un des médias, un théologien, un conseiller génétique et un psychologue. Sa composition change à chaque mandat. Le mandat est habituellement de trois ans et les membres sont

314 Pour l'ensemble des compétences attribuées au GTAC, voir les «Terms of reference» dans GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 306, Annexe 1.

315 Richard VILE, « Regulation of Gene Therapy in United Kingdom », (1999) *Euregenethy* 1, 1 [www.euregenethy/reg/United-kingdom%20reg.htm].

nommés par les ministres des Départements de la Santé au nom du Secrétaire d'État³¹⁶.

Outre la création des lignes directrices propres aux essais cliniques de thérapie génique, le GTAC procède à l'évaluation de protocoles de thérapie génique. Auparavant, tous les projets de recherche ne pouvaient débiter sans avoir été évalués séparément et avoir reçu l'approbation du GTAC³¹⁷. Depuis les nouvelles directives en 2000, le GTAC a l'intention d'adopter une approche plus graduée, fondée sur la nouveauté et la complexité des protocoles. De façon générale, une révision complète sera appropriée pour les études impliquant des nouveaux systèmes de vecteurs, utilisant des agents connus pour de nouvelles maladies, soulevant de nouvelles questions éthiques, comportant des risques significatifs pour la santé du participant ou menaçant la santé publique ou faisant appel à de nouvelles équipes de recherche qui n'ont pas encore d'expérience dans le domaine³¹⁸. Cette approche n'est pas sans rappeler le processus d'évaluation du RAC américain.

Comme nous l'avons spécifié un peu plus tôt, le GTAC a émis des lignes directrices qui dictent aux chercheurs la conduite à suivre pour mener un projet de recherche sur la thérapie génique³¹⁹. Le GTAC en a profité pour y spécifier minutieusement les règles que doivent respecter les chercheurs qui veulent lui soumettre un projet. Le GTAC peut approuver un projet avec ou sans modifications, il peut aussi rejeter un protocole avec ou sans recommandations de modifications. La décision finale du GTAC est toujours transmise aux Local Research Ethics Committees, aux chercheurs et aux National Health Services (qui sont les établissements de santé publics)³²⁰.

316 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Gene Therapy Advisory Committee Page*, [<http://www.open.gov.uk/doh/genetics/gtac.htm>], section «Vacancies for Membership of the Gene Therapy Advisory Committee (GTAC)».

317 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Guidance in Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects*, Londres, Septembre 1994, Partie 1(11).

318 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 26 et 27.

319 *Id.*, ensemble du document.

320 *Id.*, art. 29.

Le GTAC a aussi la responsabilité de s'assurer que des arrangements adéquats existent pour la surveillance et le suivi des essais cliniques de thérapie génique³²¹. Il s'apprête d'ailleurs, comme nous le verrons dans le dernier chapitre, à mettre actuellement en place un système de suivi à long terme des participants et de leurs descendants.

Par sa grande implication aux diverses étapes de la recherche sur la thérapie génique, ce comité national est une excellente façon d'avoir une vue d'ensemble et de tenir compte des différents enjeux liés aux essais cliniques de thérapie génique. Le GTAC n'a toutefois pas été mis en place pour usurper les responsabilités des Local Research Ethics Committees (LREC) mais plutôt pour supporter, renforcer et compléter les activités de ces derniers.

ii) Les Local Research Ethics Committees

Les LRECs servent de conseiller pour les National Health Services sur le caractère éthique des projets de recherche impliquant des sujets humains³²². Un tel comité d'éthique doit être formé de huit à douze membres féminins et masculins et doit compter parmi ceux-ci des gens du corps médical hospitalier dont certains issus du milieu clinique et d'autres du milieu de la recherche, des infirmiers, des médecins généralistes et au moins deux juristes³²³.

L'approbation du GTAC ne permet pas de passer outre l'évaluation des projets par un comité local d'éthique de la recherche. Tout projet de recherche faisant appel à la participation de patients des National Health Services (NHS) ou tout projet de recherche se déroulant sur les lieux des NHS doit obtenir l'approbation d'un LREC³²⁴. Par entente, les LRECs peuvent aussi évaluer les projets issus de

321 *Id.*, art. 33 à 41, 68, 69, 73 à 78

322 DEPARTMENT OF HEALTH, *Local Research Ethics Committees*, HSG(91)5, Londres, NHS Management Executive, Health Service Guidelines, 1991, art. 1.1.

323 *Id.*, art. 2.4 à 2.7.

324 *Id.*, art. 1.3, 1.4, 1.6, 2.17.

compagnies privées, du Medical Research Council ou des universités. Cependant, c'est ultimement les NHS qui ont la responsabilité de décider si le projet doit aller de l'avant, en considérant dans leur processus décisionnel l'avis du LREC. Or, les NHS sont liés par les décisions des LERCs et ils ne peuvent pas approuver un projet qui n'aurait pas reçu l'approbation d'un LREC³²⁵.

En plus de devoir soumettre leurs projets de recherches aux LERCs pour une évaluation initiale, les chercheurs doivent aussi leur communiquer toute modification importante qu'ils veulent apporter au protocole ainsi que tout résultat inhabituel ou imprévu soulevant des questions quant à la sécurité de la recherche³²⁶. Les projets de recherche en thérapie génique ne font pas exception à ces règles et sont soumis aux évaluations des LERCs en tant que recherche sur des sujets humains.

iii) La Medicines Control Agency

La Medicines Control Agency (MCA) est l'autorité statutaire responsable de la réglementation sur la préparation des produits médicaux et leur utilisation dans les essais cliniques en raison des dispositions du *Medicines Act 1968*. Son mode de fonctionnement ressemble à celui de la FDA américaine. Le MCA ne procède pas à l'évaluation éthique en tant que telle des projets de recherche mais se concentre plutôt sur l'évaluation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des produits fabriqués.

Avant qu'un chercheur puisse commencer un essai clinique, il doit non seulement rechercher l'autorisation du GTAC et d'un comité local d'éthique de la recherche mais il doit de plus veiller à obtenir un certificat d'essai clinique du MCA³²⁷. Ainsi, chaque proposition de thérapie génique doit être notifiée à la MCA qui en fera une évaluation individuelle en appliquant le cadre normatif déjà établi par le *Medicines Act 1968*. Dans tous les cas, la MCA n'accordera pas d'autorisation sans

³²⁵ *Id.*, art. 1.1 et 1.4.

³²⁶ *Id.*, art. 2.14.

³²⁷ R. VILE, *loc. cit.*, note 315, 3.

que le GTAC ait d'abord accepté le projet. En outre, un employé du MCA siège en tant qu'observateur aux réunions du GTAC afin d'assurer un lien entre les deux autorités. Enfin, la MCA assure un suivi des projets de recherche. Les chercheurs sont tenus de signaler à la MCA toute réaction indésirable grave inattendue survenues en cours d'essai clinique³²⁸.

iv) Le Health and Safety Executive

Le GTAC entretient aussi des liens avec le *Advisory Committee on Genetic Modification (ACGM)* au *Health and Safety Executive* en ce qui concerne la législation sur les organismes génétiquement modifiés. Le *Health and Safety Executive (HSE)* fut établi par le *Health and Safety at Work Act 1974 (HSWA)*. On lui confia principalement la protection de la santé humaine dans les milieux de travail. Toutes les modifications génétiques et les activités qui comportent la culture, la conservation, l'utilisation, le transport ou la destruction de cellules ou d'organismes modifiés génétiquement en milieux clos sont soumises aux *Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2000* et au contrôle du HSE. Par ailleurs, lorsque la recherche comporte la dissémination de cellules ou d'organismes génétiquement modifiés viables dans l'environnement ce qui est la situation de la thérapie génétique, elle peut requérir l'autorisation du *Department of the Environment (DOE)* en raison du *Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulation 1992*.

Il est toujours intéressant de noter que l'évaluation des risques dans le contexte de la régulation sur les OGMs diffère de l'évaluation des risques faite par des organismes comme le GTAC. Le premier type d'évaluation diffère du second en ce qu'il se concentre sur les risques encourus par l'environnement et par les personnes autres que le participant. Le participant n'est donc plus au centre de l'évaluation des risques. Il s'agit plutôt de protéger les tiers. C'est pourquoi cette étape est à notre

³²⁸ GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 310, p. 9, par. 2.5.

avis essentielle. Elle ne doit toutefois en aucun cas suppléer aux autres types d'évaluation mais plutôt les compléter.

Le système anglais de révision des protocoles de recherche en thérapie génique présente des ressemblances avec le système développé aux États-Unis. Il existe une révision fondée sur des considérations éthiques locales par des comités d'éthique, une évaluation par un comité-conseil national et spécialisé, le GTAC au Royaume-Uni et le RAC américain, puis l'attribution de licences par une autorité qui comporte une expertise dans le domaine des médicaments, le MCA anglais et la FDA américaine. Le modèle du Royaume-Uni bénéficie cependant de certains avantages que les États-Unis n'ont pas. Le GTAC a un champ de compétence qui s'étend à l'ensemble des projets de recherche faits au Royaume-Uni. Ses pouvoirs ne sont pas limités aux projets subventionnés par des fonds publics comme ceux du RAC. De plus, le GTAC fonctionne de façon autonome.

Section 5 Une critique comparative

Nous constatons que les pays étudiés ont tous adopté une approche normative fondée sur une catégorisation juridique dichotomique. La thérapie génique relève à la fois du médicament et de l'expérimentation. D'une part, les règles relatives aux recherches biomédicales permettent une évaluation qui tient compte du caractère éthique des essais cliniques, ainsi que du bien-être et du respect des droits des participants. D'autre part, les règles relatives aux médicaments entraînent un examen de l'innocuité des produits utilisés dans le cadre de projets de recherche.

Cette double définition juridique se reflète dans l'évaluation des protocoles. Selon les normes de tous les pays étudiés, les projets de recherche de thérapie génique doivent être évalués à la fois par un comité d'éthique de la recherche et par une agence gouvernementale ayant compétence dans le domaine des médicaments avant de procéder au recrutement des participants. Ainsi, la thérapie génique est bel et bien une

recherche biomédicale et un médicament...presque comme les autres. Mais pas tout à fait, puisque les risques qu'elle présente la différencient des autres recherches et des autres médicaments. Ils ont amené la France, le Royaume-Uni et les États-Unis à réagir en aménageant leurs régimes juridiques en fonction des spécificités de la thérapie génique.

a) L'implantation de normes régissant l'ensemble des essais cliniques sur la thérapie génique

Aucun pays n'a créé de loi spécifique pour la thérapie génique en tant que telle. Certains pays ont plutôt modifié des lois sur la recherche, le médicament et parfois l'embryologie pour tenir compte de la thérapie génique. C'est le cas du Royaume-Uni, qui interdit la thérapie germinale dans le *Human Fertilisation and Embryology Act 1990*³²⁹. C'est surtout le cas de la France qui a incorporé, dans son *Code de la santé publique*, des dispositions concernant l'interdiction sur la thérapie germinale et d'autres dispositions assurant une évaluation, par diverses autorités spécialisées, préalablement à l'utilisation des produits de la thérapie génique.

Les États-Unis et le Royaume-Uni ont précisé au moyen de directives les principes généraux de la recherche pour qu'ils répondent aux caractéristiques bien précises de la thérapie génique. Tom Sackville, le secrétaire parlementaire pour la santé du Royaume-Uni a précisé, en 1993, au moment du dévoilement de la composition du GTAC nouvellement créé, que le gouvernement britannique était d'avis qu'une approche législative ne convenait pas à un domaine en pleine évolution³³⁰. Les directives présentent l'avantage d'être plus flexibles et de pouvoir s'adapter à l'évolution scientifique sans être freinées par la lourdeur du système législatif. Cela constitue, selon nous, une avenue intéressante pour encadrer la thérapie génique qui est en constante et rapide évolution.

³²⁹ Précité, note 128.

³³⁰ J. HODGSON, *loc. cit.*, note 305, 194.

Au Canada, plusieurs directives encadrent les essais cliniques mais aucune ne traite de façon spécifique de la thérapie génique. Les directives concernant les produits biologiques fabriqués au moyen d'ADN recombinant ainsi que les lignées cellulaires peuvent s'appliquer au cas de la thérapie génique tout comme les politiques des trois Conseils qui visent toute la recherche sur les êtres humains. Il est permis de s'interroger sur les raisons qui ont incité les trois Conseils à délaisser complètement les lignes directrices sur la thérapie génique somatique³³¹. Même si elles ne s'appliquaient qu'à la recherche ou aux institutions financées par les fonds publics, elles offriraient du moins, pour ces recherches, un aménagement propre à la thérapie génique. Actuellement, mis à part une poignée de règles dans le nouvel Énoncé, il n'y a pratiquement plus rien. Les textes législatifs sur le médicament et l'expérimentation offrent un cadre trop général pour ce type de recherche. Certaines précisions s'imposent comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

D'une part, l'établissement de directives spécifiques, comme celles des États-Unis et du Royaume-Uni, s'avère essentiel pour encadrer adéquatement la thérapie génique. Pour l'instant, les comités d'éthique tentent d'appliquer tant bien que mal les règles générales de la recherche à la thérapie génique. De leur côté, les promoteurs s'inspirent des directives américaines pour proposer et mener à terme leurs essais cliniques au Canada³³². Cette influence américaine s'explique entre autres par le fait que de nombreux essais cliniques relèvent d'une collaboration Canada/États-Unis.

Nous croyons toutefois que cela n'empêche pas le Canada ou le Québec de se munir de leurs propres lignes directrices sans écarter l'idée qu'elles puissent s'harmoniser avec les directives américaines. La mise en place de nos propres normes pour protéger les participants, dicter la procédure à suivre aux chercheurs et définir ce qui est acceptable afin d'inspirer les comités d'éthique est urgente pour assurer la

³³¹ CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57.

³³² A. RIDGWAY, *loc. cit.*, note 72, 32.

protection des participants dans les essais cliniques. Autrement, les essais de thérapie génique risquent de se faire au détriment des participants et même de leur entourage.

D'autre part, il est souhaitable que les normes élaborées aient un champ d'application très large afin de couvrir à la fois la recherche faite au public et celle qui relève du privé. Il faut éviter de reproduire l'erreur commise par les Etats-Unis où bon nombre des normes relatives à la thérapie génique ont été émises par les National Institutes of Health, un organisme subventionnaire fédéral. Plusieurs essais cliniques se déroulent alors sans être assujetti à un cadre normatif rigoureux duquel dépend la protection des participants et de leur entourage. L'élaboration des normes ne suffit toutefois pas, à elle seule, à fournir la protection nécessaire. La création d'autorités spécialisées est aussi indispensable.

b) Un comité national pour bénéficier d'une précieuse expertise

La complexité scientifique de la thérapie génique a mené les États-Unis et le Royaume-Uni à se doter d'organismes nationaux spécialisés, chargés de l'évaluation des protocoles, de la surveillance des essais cliniques, de la réflexion sur la thérapie génique et de la mise en place de normes adaptées. Dans les deux cas, l'examen des protocoles de thérapie génique et la surveillance des essais cliniques par des comités nationaux spécialisés vient s'ajouter à la révision des comités d'éthique locaux et au travail des organismes qui contrôlent les drogues. Au Canada, les protocoles de thérapie génique sont pour l'instant soumis à l'évaluation de Santé Canada et des comités d'éthique de la recherche. Le Canada n'a pas de comité expert responsable des essais cliniques de thérapie génique, une situation à laquelle les autorités gouvernementales devraient à notre avis remédier.

C'est que la création d'une autorité centrale spécialisée permet d'encadrer les recherches sur la thérapie génique avec une perspective plus globale que ne pourrait l'avoir un comité d'éthique de la recherche et avec une expertise que ne pourrait détenir ni un comité d'éthique ni un organisme qui gère l'ensemble des médicaments.

Notamment parce que l'évaluation des risques nécessite des connaissances approfondies sur la thérapie génique. Comme le souligne le comité Clothier :

«A decision on whether gene therapy research should proceed must depend on the careful prior assessment of the balance of potential benefits and risks for the individual patient. This assessment must draw on knowledge of the genetic basis of the disorder, its pathological effects and clinical course. It will call for evidence of adequate experience of gene modification in experimental systems using isolated cells and laboratory animals, and must incorporate a judgment on the possible consequences of the proposed treatment. The risks to the patient will largely depend on the safety of the procedures for introducing genes into cells therapeutically, and the effects, both immediately and in the long term. Safety must be a foremost consideration when proposals to conduct gene therapy are made. (...) The crucial first step in ethical review is a careful assessment of the scientific merits of the proposal, the competence of those wishing to carry out gene therapy, and the potential benefits and risks in each particular circumstances for which a proposal is made. This assessment should include a critical examination of the arrangements to be made for the conduct of therapy and subsequent monitoring. It will necessarily call upon an uncommon degree and range of scientific and medical expertise, encompassing a deep knowledge of molecular biology, of experimental work in gene manipulation, and close familiarity with the molecular basis and clinical features of the disorder under consideration.»³³³

Qui plus est, sans devenir un comité formé exclusivement d'experts, il aurait accès à des spécialistes d'un peu partout au pays ayant les connaissances et les expériences nécessaires à l'évaluation de protocoles de thérapie génique. En outre, cet accès à un plus grand nombre de spécialistes aiderait à réduire les possibilités de conflits d'intérêts chez les évaluateurs.

333 COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13, rec. 4.6 et 4.8.

La formation de ce comité, devenu un lieu de supervision central, serait la meilleure façon d'obtenir une vue d'ensemble des essais cliniques qui se déroulent au pays, d'en assurer un contrôle uniforme et un suivi continu. Comme le soulignent K.C. Glass et ses collègues, « [u]nlike the local review process, national review allows for collecting results from around the country, monitoring the progress of protocols and rapidly disseminating the results »³³⁴. Le Gene Therapy Advisory Committee au Royaume-Uni et le Recombinant Advisory Committee aux États-Unis permettent la centralisation et la mise à jour de l'information relative au déroulement des essais cliniques au pays mais aussi quant aux développements internationaux. Il nous semble qu'il s'agit du seul moyen d'arriver à effectuer une surveillance réelle de ce qui se passe au niveau de la recherche en thérapie génique dans un pays et d'être tenu informé des derniers développements dans le domaine. La surveillance des essais cliniques nécessite d'avoir une vue d'ensemble de la situation.

De plus, l'expertise acquise et détenue par un tel comité central devrait aussi être mise à profit en attribuant au comité la création de normes spécifiques à la thérapie génique. Il devient sans aucun doute l'autorité la mieux placée pour savoir comment encadrer la thérapie génique à la lumière des plus récents développements.

Enfin, un comité national permettrait aussi de s'assurer qu'une réflexion continue a lieu au sujet de la thérapie génique, fondée sur les plus récents résultats des essais cliniques et de la recherche fondamentale tant au niveau national qu'au niveau international. Comme le fait le RAC, un tel comité pourrait organiser des conférences et d'autres lieux d'échange et de discussion pour permettre la communication entre chercheurs et avec le public.

La situation actuelle au Canada ne permet pas d'assurer la protection adéquate des citoyens. Santé Canada, pour sa part, restreint son examen des protocoles à l'efficacité et à la sécurité des médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques. Quant aux comités d'éthique, ils n'ont pas toute l'expertise nécessaire pour évaluer et assurer la surveillance des protocoles et n'ont qu'une perspective très locale.

334 K.C. GLASS, C. WEIJER, D. COURNOYER, T. LEMMENS, R. M. PALMOUR, S.H. SHAPIRO et B. FREEDMAN, *loc. cit.*, note 26, 5.

Tous les comités d'éthique ont la possibilité de faire appel à des spécialistes de l'extérieur lorsque l'évaluation des projets nécessite des compétences particulières que les membres n'ont pas³³⁵. En revanche, les spécialistes de la thérapie génique sont peu nombreux au Québec et risqueraient d'évaluer des projets dans lesquels ils seraient eux-même impliqués comme chercheurs. Et si ce n'est pas le cas, ils risquent de se retrouver à évaluer le projet d'un collègue « compétiteur ». Exiger l'apport de ces membres ad hoc pour obtenir une évaluation valable des protocoles ne nous semble donc pas la voie à emprunter. Nous pouvons nous demander si le besoin fondamental d'obtenir une expertise pour mener adéquatement l'évaluation de protocoles dans un domaine aussi spécialisé, complexe et évolutif que celui de la thérapie génique ne devrait pas nous conduire, logiquement, vers la création d'un comité national ou provincial.

Ce fut d'ailleurs l'une des recommandations faites par le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) en 1990³³⁶ : « il y aurait d'abord une évaluation par un CER local et une fois cette étape franchie avec succès, la proposition serait présentée à un Comité national d'évaluation pour approbation »³³⁷. Cette position fut appuyée par la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction en 1993. Rappelons que le mandat de cette Commission était toutefois limité aux nouvelles techniques de reproduction, ce qui restreint son intervention à la thérapie fœtale³³⁸.

335 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.2.6; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.3; MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *op. cit.*, note 13, p. 21-22; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research*, Genève, 2000, art. 4.6.

336 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 38-39.

337 *Id.*

338 COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1058 : « 267. Que tout projet de recherche en thérapie génique somatique portant sur des fœtus humains soit examiné et autorisé d'abord par le comité national d'examen de la thérapie génique du Conseil de recherches médicales, puis par le sous-comité du diagnostic prénatal et de la génétique de la commission nationale sur les techniques de reproduction. ».

Au niveau international, la Human Genome Organization s'est également prononcée en faveur d'une évaluation nationale de la thérapie génique³³⁹.

Or, force est de constater qu'aujourd'hui, malgré ces recommandations qui prônaient l'urgence d'un modèle d'encadrement spécifique de la thérapie génique permettant de mieux répondre à son unicité, un comité national d'examen de la thérapie génique n'a toujours pas vu le jour. Les trois Conseils n'ont pas repris cette idée de comité national de la thérapie génique dans leur *Énoncé de politique*. Peut-on en conclure qu'ils ont changé d'avis sur la question?

Il est important d'ajouter qu'un tel comité devrait être constitué de façon statutaire afin de ne pas dépendre d'un organisme subventionnaire. Il faut à tout prix éviter l'inconvénient majeur du RAC américain qui n'est compétent que pour les projets financés par le gouvernement fédéral. Nous pourrions à ce sujet profiter de l'expérience anglaise et nous en inspirer. Il s'agit de la seule façon d'offrir un cadre normatif spécialisé, applicable sans exception à tous les projets de thérapie génique. En outre, à l'instar des trois Conseils, nous croyons que l'évaluation par comité national doit s'ajouter à celle des comités d'éthique de la recherche et non s'y substituer puisque ces derniers évaluent les projets avec une perspective locale des besoins et des intérêts.

Toutefois, cela ne va pas sans soulever certains problèmes. Une telle structure de révision locale et nationale allonge et alourdit le procédé d'examen des protocoles. De plus, la mise sur pied d'un comité national peut s'avérer difficile étant donné le partage des compétences entre le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux. Rappelons que la santé, les hôpitaux, les universités, l'âge de la majorité et la capacité mentale font tous partie des pouvoirs exclusifs des législatures provinciales³⁴⁰.

339 HUMAN GENOME ORGANIZATION, *Draft Statement on Gene Therapy Research*, avril 2001, rec. b.

340 *Loi constitutionnelle de 1867*, précitée, note 134, art. 92.

Malgré cela, nous continuons de penser que la création d'un comité national s'avère urgente si l'on veut protéger les participants aux essais cliniques et leur entourage. Un tel comité permettrait d'offrir un cadre normatif qui répond aux spécificités de la thérapie génique. Enfin, la mise en place d'un comité national contribuerait largement au maintien d'un climat de confiance dans la population, élément fondamental dans un domaine récent comme celui du génie génétique.

Le Canada fait preuve d'un laxisme étonnant envers la recherche sur la thérapie génique. Cette attitude est fort critiquable puisqu'il en va de la sécurité des gens. Nous nous attarderons dans le prochain chapitre aux expériences de la France, du Royaume-Uni et des Etats-Unis, qui nous semblent les plus enrichissantes pour améliorer les mécanismes de protection en matière de thérapie génique au Canada.

Chapitre 3

L'ANALYSE DES MÉCANISMES DE PROTECTION DES ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE : LE PRINCIPE DE LA MINIMISATION DES RISQUES

«In many respects the use of somatic cell gene therapy may give rise to no new ethical problems compared to other treatments, but we will need to have a healthy respect for the degree of ignorance of the possible side effects of the techniques.» (Darryl R.J. Macer)³⁴¹

L'ensemble des risques liés à la thérapie génique justifie l'adoption d'une approche prudente. Le principe de la minimisation des risques commun à toutes les recherches biomédicales nécessite, en ce qui concerne la thérapie génique, quelques ajustements particuliers. Nous avons étudié dans le cadre du chapitre précédent les modèles de normes et de structures mises en place pour l'application des normes. Nous porterons maintenant notre attention sur les mécanismes de protection établis par ces modèles dans les pays étudiés lorsqu'ils présentent un intérêt particulier pour le développement d'un modèle d'encadrement.

Dans la mesure où la thérapie génique est considérée comme un médicament, nous commencerons par présenter la minimisation des risques dans le cadre des textes relatifs aux médicaments. Ceci est logique puisque dans l'éventualité où une autorisation n'est pas obtenue pour utiliser le produit de la thérapie génique, il ne pourra pas y avoir de protocoles d'essais cliniques. Ensuite, nous aborderons la minimisation des risques dans le design du protocole car encore là, si le protocole n'est pas scientifiquement valable, il ne pourra y avoir d'essais cliniques d'entrepris.

341 D.R.J. MACER, *op. cit.*, note 50, 272, 290.

Ce n'est que si ces deux premières étapes sont couronnées de succès que l'on devra procéder à l'obtention des consentements et finalement au suivi des participants et à la surveillance des essais cliniques. Nous terminerons donc avec ces deux mécanismes de protection. Ces mécanismes de protection auxquels les pays recourent sont en quelque sorte l'expression juridique des préoccupations éthiques.

Section 1 La minimisation des risques par le renforcement des normes encadrant les médicaments

Comme nous l'avons déjà démontré dans nos chapitres précédents, la thérapie génique relève à la fois du régime applicable aux médicaments et du régime relatif à l'expérimentation. Considérés comme des drogues ou des produits thérapeutiques, les produits utilisés pour effectuer une thérapie génique dans le cadre d'essais cliniques sont assujettis aux règles qui encadrent la fabrication et la vente de médicaments. La thérapie génique est donc également soumise au regard des agences de contrôle du médicament en place dans les différents pays : Santé Canada, la Food and Drug Administration américaine, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et la Medicines Control Agency au Royaume-Uni. Ces organismes ont pour rôle d'évaluer les produits sur la base de leur sécurité, leur qualité et leur efficacité.

Nous examinerons trois modèles différents quant à l'intégration de la thérapie génique dans le régime juridique du médicament. Le premier assimile la thérapie génique aux produits biologiques et se caractérise par l'absence de normes spécifiques à la thérapie génique (paragraphe a). Le second modèle étend à la thérapie génique les dispositions législatives applicables à tous les produits biologiques, mais procède à la création de lignes directrices complémentaires qui viennent donner un sens particulier aux dispositions générales lorsque appliquées à la thérapie génique (paragraphe b). Enfin, le dernier modèle est celui où on a conclu à l'incapacité du système juridique préexistant d'assurer pleinement la sécurité des gens

lorsqu'il s'agissait d'essai clinique de thérapie génique. On a alors privilégié l'insertion de dispositions nouvelles dans la loi (paragraphe c).

a) L'inclusion de la thérapie génique dans le système normatif préexistant : le Canada

Au Canada, l'arrivée de la thérapie génique est passée inaperçue puisqu'on lui a appliqué d'emblée les règles déjà en place pour les produits biologiques. Le modèle canadien se définit par l'absence d'encadrement spécifique pour la thérapie génique. L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la thérapie génique a lieu par l'entremise d'une présentation préclinique de drogue nouvelle de recherche au ministère de la Santé. Celui-ci vérifie si le produit de la thérapie génique respecte les normes d'efficacité et d'innocuité relatives aux produits biologiques fabriqués à partir d'ADN recombinant.

Avant d'effectuer des essais cliniques au Canada, le fabricant doit donc déposer une présentation de drogue nouvelle de recherche pour obtenir l'autorisation de vendre le produit à des chercheurs compétents dont les noms apparaissent dans la demande³⁴². La préparation d'une présentation de drogue nouvelle de recherche doit se faire conformément aux exigences des articles C.08.005 et C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*. La présentation doit contenir des renseignements relativement à la marque nominative ou le nom ou code projeté, la structure chimique, la provenance de la drogue nouvelle, un protocole détaillé de l'essai clinique, les résultats des recherches effectuées motivant l'usage clinique, les contre-indications et les précautions connues, le traitement recommandé en cas d'absorption de dose excessive, tous les ingrédients de la drogue nouvelle sous forme quantitative, l'usine, les méthodes, l'outillage et les contrôles utilisés pour la fabrication, le conditionnement et l'emballage, les essais effectués en vue de contrôler l'activité, la pureté et l'innocuité de la drogue nouvelle, les noms, titres et

342 *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.005.

compétences des chercheurs à qui sera vendue la drogue, les noms des établissements où l'essai clinique se déroulera, ainsi que tous les renseignements concernant les expériences réalisées antérieurement sur les humains et les animaux³⁴³.

Une directive intitulée *Fabrication et vérification des produits biologiques fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant*³⁴⁴ vient compléter les dispositions relatives aux présentations de drogue nouvelle de recherche lorsque la drogue nouvelle qui est visée est un produit biologique fabriqué au moyen de la technologie de l'ADNr, comme c'est le cas des produits utilisés pour effectuer la thérapie génique. Cette directive a été élaborée afin de s'assurer que les fabricants incluent dans leurs présentations tous les renseignements additionnels jugés essentiels à l'évaluation du développement, de la fabrication et de la vérification de tels produits quant à leur innocuité, leur pureté et leur puissance. Il s'agit en fait d'un guide pour les fabricants qui se servent de la technologie de l'ADNr pour fabriquer et développer des produits biologiques nouveaux à l'usage des humains et qui désirent soumettre une demande de drogue nouvelle de recherche ou qui préparent une présentation de drogue nouvelle. Ainsi, les fabricants de vecteurs pour la thérapie génique qui s'apprêtent à demander l'autorisation du Ministère pour une drogue nouvelle de recherche devraient tenir compte du contenu de cette directive.

Selon cette directive, la présentation doit contenir des renseignements détaillés sur la méthode de construction des vecteurs, sur l'état physique du vecteur à l'intérieur de la cellule-hôte et sur les facteurs qui contrôlent ou influencent l'expression des gènes introduits. En ce qui concerne les cellules-hôtes, le fabricant doit spécifier leur nom, leur origine et leur source, le génotype, le phénotype ainsi que les autres caractéristiques pertinentes et démontrer que les cellules sont exemptes d'agents étrangers. Quant aux renseignements relatifs aux vecteurs, il faut procurer le nom et l'origine des vecteurs, la nature des cellules employées dans la construction du vecteur

343 *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.005 (1) et C.08.005.1.

344 SANTÉ CANADA, DIRECTION DES MÉDICAMENTS, *op. cit.*, note 158.

ainsi que certains renseignements sur la construction tels que la méthode de préparation des fragments d'ADN, les gènes concernés, les caractéristiques des zones adjacentes ou des introns, et des zones promotrices, stimulantes ou terminales, l'origine de la réplication, le produit de fusion et la présence de gènes de résistance antibiotique. Une analyse détaillée de l'ADN doit être exécutée et comparée à la séquence d'origine des gènes. De plus, il est prévu que la fabrication des produits doit être fondée sur un système détaillé de lots de semence comprenant une banque de cellules primaires et de lots de semences provenant de cette banque. La présentation doit contenir une description de ces lots. Finalement, pour ce qui relève de la production en tant que telle, des informations sur les cellules employées dans les cultures (méthodes, matériel de culture), sur les analyses en cours de fabrication (critères d'acceptabilité et procédure standard) et sur les résultats de tout essai préclinique (absence de réaction immunitaire et évaluation de la signification clinique dans le cas de préparation devant être administrée de manière répétée ou à fortes doses).

Enfin, outre la présentation au ministère, le fabricant devra s'assurer que les autres conditions de l'article C.08.005 du *Règlement* soient aussi respectées. Les étiquettes utilisées pour la vente devront porter les mentions « drogue de recherche » et « réservé uniquement à l'usage de chercheurs compétents ». Le fabricant devra s'assurer que le chercheur compétent à qui sera vendue la drogue nouvelle possède les installations voulues pour l'essai clinique auquel il veut procéder et qu'il a reçu une partie des renseignements contenus dans la présentation. Le chercheur, de son côté, doit convenir par écrit avec le fabricant que la drogue nouvelle ne sera utilisée que par lui-même ou des personnes sous sa direction et uniquement aux fins de l'essai clinique. Il doit aussi s'engager à signaler immédiatement au fabricant toute réaction indésirable importante observée durant l'essai clinique et à rendre compte, sur demande, de toute quantité de drogue nouvelle reçue. Par ailleurs, le fabricant ne peut vendre une drogue nouvelle que si dans le cadre de ventes préalables, il a tenu des registres exacts de la distribution de cette drogue et des résultats des épreuves

cliniques, il a présenté, lorsque requis, ces registres à l'inspection et il a rapporté immédiatement au ministère les réactions fâcheuses importantes.

Si dans les soixante jours suivant la date de réception de la présentation, le sous-ministre adjoint de la Direction générale de la protection de la santé n'a pas fait parvenir au fabricant un avis indiquant que la présentation n'est pas satisfaisante, le fabricant peut procéder à la vente de la drogue nouvelle afin que les chercheurs puissent procéder à des essais cliniques³⁴⁵. L'approbation se traduit par une absence d'objection.

Le Canada n'a pas cru nécessaire de modifier le cadre juridique pour assurer un contrôle de la sécurité de la thérapie génique. Les définitions de drogue et de produits biologiques énoncées dans la *Loi sur les aliments et drogues* permettent d'inclure la thérapie génique, même s'il s'agit de techniques nouvelles. Cela a facilité l'introduction de la thérapie génique à ces régimes. Cette absence d'intervention au plan juridique est-elle réellement justifiée par la capacité du cadre juridique actuel d'assurer la protection des gens lors de l'utilisation de produits de la thérapie génique ? Nous n'en sommes pas convaincus. D'autant plus que le Canada a la fâcheuse habitude de se fier aux normes américaines qui sont plus précises³⁴⁶.

b) La création de lignes directrices complémentaires pour la thérapie génique : les États-Unis

Les États-Unis soumettent eux-aussi les produits de la thérapie génique au régime des produits biologiques mais ce régime est nuancé par des directives consacrées à la thérapie génique. Les promoteurs ont pour guide la *Guidance for*

³⁴⁵ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.005 b).

³⁴⁶ A. RIDGWAY, *loc. cit.*, note 72, 33.

*Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy*³⁴⁷ et la *Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors*³⁴⁸. Ce dernier texte qui date d'octobre 2000 est en effet une conséquence directe de l'affaire Gelsinger. Il semble donc qu'on ait retenu de cet événement quelques leçons et que l'on ait senti le besoin de mieux circonscrire l'utilisation de produits de la thérapie génique.

Les essais cliniques de thérapie génique comme tous les autres essais cliniques doivent débiter par le dépôt auprès de la FDA d'une « Investigational New Drug (IND) Application »³⁴⁹. Cette demande doit comprendre des informations sur la fabrication du produit et les essais envisagés afin de s'assurer que les individus sur lesquels sera testée la thérapie génique ne soient pas exposés à des risques importants et déraisonnables³⁵⁰.

Les lignes directrices complémentaires, *Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy*, publiées par le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA guident les chercheurs dans la production, le contrôle de la qualité et l'administration de vecteurs recombinants pour la thérapie génique ainsi que pour les essais précliniques. On indique aux fabricants les enjeux et les questions qui doivent être abordées dans les demandes IND. Par exemple, des informations sur les types de cellules utilisées, les procédures utilisées pour la culture des cellules et la production des vecteurs, leur mise en banque, les matériaux utilisés pour la fabrication du produit thérapeutique final, la sécurité des adénovirus eu égard aux risques de réactions inflammatoires chez l'individu et la limite des études précliniques

347 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *op. cit.*, note 264.

348 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER), *op. cit.*, note 265.

349 21 CFR 312.20.

350 21 CFR 312.22, 21 CFR 312.23.

à ce sujet, le suivi particulier des patients dans le cas où des rétrovirus sont utilisés et les objectifs attendus des études précliniques en général devraient être fournies.

En outre, les lignes directrices supplémentaires concernant les tests administrés sur les produits contenant un vecteur rétroviral et le suivi des participants qui reçoivent ces produits dans le cadre d'essais cliniques³⁵¹ informent sur quand, quoi et comment tester ainsi que sur le suivi actif des participants pour trouver des indications d'infection due aux rétrovirus (horaire du suivi, mise en banque de tissu, histoire clinique des patients) . Les résultats des tests et du suivi des patients doivent être rapportés comme des modifications à la demande IND.

Ainsi, à la différence du Canada, les États-Unis ont établi des lignes directrices claires, spécifiques à la thérapie génique. Ce modèle semble aussi être celui adopté par le Royaume-Uni. Ces lignes directrices servent cependant uniquement de guide pour les fabricants. La nature normative mais non législative de ces lignes directrices permettent qu'elles soient facilement modifiées afin de s'adapter aux développements rapides de la thérapie génique. Elles ont d'ailleurs été modifiées à plusieurs reprises depuis leur création. Elles ont toutefois l'inconvénient de ne pas avoir la contraignabilité qu'ont les lois et les règlements. Il est permis de croire que c'est cet aspect qui a poussé la France à opter pour l'insertion de nouvelles dispositions au sein même de sa loi.

c) L'apparition dans la loi « des produits de thérapie génique et cellulaire » : la France

La France a choisi de clarifier le statut des produits de thérapie génique au sein même du *Code de la santé publique*. Comme nous l'avons vu précédemment, le problème de l'imprécision sur la nature juridique des produits de thérapie génique s'est

³⁵¹ DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER), *op. cit.*, note 265.

résolu par la modification en 1996 de la *Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain* qui n'assimilait pas obligatoirement les produits cellulaires destinés à la mise en oeuvre de la thérapie génique somatique à des médicaments. L'article 665-10 précise maintenant que « les produits biologiques à effet thérapeutique incluent les organes, les tissus et les cellules modifiés à des fins thérapeutiques ». De plus, la *loi du 28 mai 1996* a ajouté un titre IV au livre VI du *Code de la santé publique* intitulé « Produits de thérapie génique et cellulaire et produits thérapeutiques annexés » où les produits de thérapie génique y sont définis « comme visant à transférer du matériel génétique »³⁵². Les dispositions relatives à la thérapie génique qui se sont ainsi ajoutées au *Code de la santé publique* ont façonné un régime d'exception pour la thérapie génique.

En plaçant les essais cliniques de thérapie génique sous le droit applicable au médicament, la production et l'utilisation de produits de thérapie génique doivent être effectuées dans le respect des bonnes pratiques et des dispositions relatives au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Cependant, en raison des risques particuliers qui sont liés à l'administration de la thérapie génique, le régime déclaratif³⁵³ habituellement applicable aux médicaments ne s'applique pas. Les produits de thérapie génique sont plutôt soumis à un cadre juridique dérogatoire qui exige plus qu'une simple lettre d'intention des promoteurs à l'Agence, soit une autorisation préalable en bonne et due forme des produits par l'Agence française³⁵⁴. Une fiche de renseignements a ainsi été rédigée par un comité d'experts et réunit l'ensemble des items que les chercheurs doivent documenter pour l'évaluation et l'autorisation par l'Agence de leur essai clinique de thérapie génique³⁵⁵. Ce dossier se compose des renseignements relatifs aux OGMs impliqués, aux différents lieux

352 *Code de la santé publique*, art. 676-1.

353 *Code de la santé publique*, art. L. 1123-8.

354 *Code de la santé publique*, art. L. 1125-2.

355 AGENCE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES, DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES, *op. cit.*, note 217.

impliqués, aux interactions entre les OGMs, l'environnement et l'entourage, de renseignements pharmaceutiques et biologiques, d'éléments de pharmacotoxicologie et du protocole clinique. En outre, le prélèvement de cellules destinées à la thérapie génique et l'administration de produits de thérapie génique ne peuvent se faire, pour des raisons de santé publique, que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine autorisés par le ministre de la Santé³⁵⁶. Enfin, la préparation, la conservation, la distribution, l'exportation et l'administration de produits de thérapie génique ainsi que les prélèvements autologues de cellules sont soumis expressément aux règles relatives au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et donc à une évaluation additionnelle par les autorités spécialisées dans ce domaine.

En qualifiant la thérapie génique de « produits de thérapie génique » dans la loi, la France est la seule à offrir un cadre législatif spécifique à la thérapie génique. Nous avons le sentiment qu'une telle approche offre un encadrement plus structuré puisqu'on a déterminé exactement ce qu'était un produit de thérapie génique et à quelles règles et procédures il était alors soumis. En qualifiant ainsi la thérapie génique, la décision face aux normes applicables est plus objective. Cela entraîne systématiquement l'implication de plusieurs autorités évaluatrices liées à la recherche, aux médicaments, à la thérapie génique et aux produits génétiquement modifiés. Une telle approche donne lieu à un pouvoir discrétionnaire moins grand et par le fait même à une plus grande uniformité dans l'application des mesures de protection.

Outre, une évaluation stricto sensu de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité du produit utilisé en thérapie génique par un organe de contrôle du médicament, la minimisation des risques passe aussi par l'évaluation éthique des essais cliniques.

356 *Code de la santé publique*, art. L. 1262-1

Section 2 La minimisation des risques à travers le design et le contenu du protocole d'expérimentation

On ne peut soumettre personne à un essai clinique à n'importe quel risque. Bien que par définition, une expérimentation comporte toujours une part de risques, le droit établit des règles de proportionnalité entre les risques et les bienfaits. Ces règles de proportionnalité s'évaluent « en fonction du rapport entre les risques courus par la personne et les bienfaits que l'on peut généralement espérer de l'expérimentation, en incluant un bienfait pour la science ou pour une classe de gens »³⁵⁷. Au Québec, le *Code civil du Québec* établit qu'une expérimentation ne peut être entreprise chez une personne majeure qu'à la condition que le risque encouru ne soit pas hors de proportion avec le bienfait que l'on peut raisonnablement en espérer³⁵⁸. Quant aux mineurs et aux majeurs inaptes, ils ne peuvent être soumis à une expérimentation qu'en l'absence de risque sérieux pour leur santé³⁵⁹. *L'Énoncé de politique* des trois Conseils exige pour tous les projets de recherche, un rapport positif des avantages et des inconvénients, c'est-à-dire que les inconvénients prévisibles ne devraient pas surpasser les avantages escomptés³⁶⁰. Comment ce principe de proportionnalité s'applique-t-il dans les faits à la thérapie génique?

Nous nous pencherons dans les lignes qui suivent sur la minimisation des risques de la thérapie génique à travers le design et le contenu des protocoles. Nous examinerons les informations qui devraient être soumises aux comités d'éthique afin qu'ils puissent dresser un état détaillé des risques et bénéfices anticipés, les maladies qui devraient être visées par la thérapie génique, l'éligibilité des participants aux essais cliniques et finalement les mécanismes de protection des tiers.

357 F. ALLARD, *loc. cit.*, note 95, à la page 62.

358 C.c.Q., art. 20.

359 C.c.Q., art. 21.

360 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 1.6.

a) **Une démonstration rigoureuse des risques et des bénéfices des protocoles**

Ce sont les comités d'éthique locaux (CÉR, IRB, CCPPRB, LREC) ou nationaux (GTAC, RAC) chargés de l'évaluation éthique des projets de recherche qui sont responsables de l'évaluation du ratio risques/bénéfices que comporte chaque projet de recherche. Pour pouvoir accomplir ce devoir, les chercheurs doivent fournir aux comités toute l'information nécessaire. Lorsqu'on s'engage dans le domaine de la thérapie génique, quelles sont les informations que les comités doivent avoir en main pour pouvoir juger des risques et des éventuels bienfaits dans un domaine aussi complexe?

À ce chapitre, on doit remarquer l'effort fait par le RAC américain, notamment avec l'élaboration de ses *Points to Consider* ainsi que l'influence qu'a eu son travail sur les lignes de conduite du GTAC anglais. Les deux organismes ont créé des instruments normatifs propres à la thérapie génique afin d'assurer la bonne adaptation des règles sur la recherche biomédicale à la spécificité de la thérapie génique.

Aux États-Unis, les chercheurs doivent présenter dans leur soumission aux NIH un état détaillé des risques et des bénéfices anticipés de l'essai clinique. Ils doivent pour ce faire décrire minutieusement les méthodes et les réactifs employés, procurer les résultats des études précliniques sur les modèles animaux ou cellulaires, décrire le traitement qui sera administré aux participants (mode d'administration des cellules, type de cellules, déterminer quelles études permettront d'évaluer la présence ou l'effet de contaminants) et expliquer comment le succès ou l'échec du traitement sera évalué par exemple, comment pourra-t-on évaluer que la nouvelle séquence de gènes a bien été insérée dans les cellules du participant et s'exprime adéquatement)³⁶¹. Comme le note Walters et Palmer, il ne suffit pas de fournir une réponse adéquate au sujet des risques, encore faut-il que le projet de recherche laisse espérer un certain bénéfice, du moins une faible possibilité, pour le participant et qu'il

laisse entrevoir l'acquisition de connaissances qui seront utiles dans le futur pour d'autres participants ou patients soumis à la thérapie génique³⁶². Malgré des directives soigneusement élaborées, c'est aux États-Unis qu'a éclaté le scandale de l'affaire Gelsinger. Nous pouvons en déduire que le problème se situe alors au niveau des mécanismes de contrôle et notamment de suivi qui n'assurent vraisemblablement pas l'évaluation continue des risques et bénéfices des essais cliniques par des autorités compétentes.

Le document du GTAC anglais *Guidance on Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects* comporte lui aussi une liste des informations que les chercheurs doivent fournir au GTAC afin que ce dernier puisse procéder à l'évaluation éthique des protocoles³⁶³. On y retrouve globalement les objectifs et la justification de la recherche, les explications concernant le choix de la maladie à traiter et sa stabilité, la description et la justification de la population étudiée, l'évaluation des risques et bénéfices, les détails sur la nature et la structure du matériel génétique, sa fabrication, son mode d'administration, l'information sur les tests précliniques effectués relativement aux questions de sécurité et d'efficacité (transfert des gènes, expression du matériel génétique, capacité d'insérer le matériel génétique au bon endroit et absence d'accumulation dans les tissus non-ciblés, notamment dans les gonades), les résultats publiés d'études antérieures, le protocole de l'étude contenant entre autres le design de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion, des détails sur l'augmentation progressive des doses, les procédures cliniques additionnelles, le suivi du participant, les mesures de contrôle pour protéger les tiers, le formulaire de consentement et des informations sur le lieu de l'étude et les chercheurs impliqués. Ces informations sont essentielles pour pouvoir évaluer le caractère éthique des protocoles de thérapie génique et leur suivi.

361 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-II-B.

362 L. WALTERS et J.G. PALMER, *op. cit.*, note 12, p. 41.

363 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 42 et suiv.

Le Canada et la France n'ont pas quant à eux de comité national d'éthique et ne connaissent pas de document équivalent bien que par le passé, la situation fut différente pour le Canada. En effet, le Conseil de recherches médicales du Canada avait établi dans ses lignes directrices réservées à la thérapie génique une liste d'informations devant être contenues dans chaque protocole de recherche afin de permettre la comparaison des risques et des avantages et une évaluation des aspects éthico-juridiques³⁶⁴. Sans être une liste exhaustive, les objectifs de l'étude et particulièrement une comparaison des avantages et des désavantages de la recherche à ceux du traitement usuel; la conception scientifique qui inclut la maladie, l'ADN à transférer, les méthodes d'insertion, les cellules ciblées, l'efficacité, l'expression des gènes, la gestion des risques, la communication des effets défavorables et l'inclusion simultanée d'un traitement d'appoint; les questions éthiques pertinentes notamment sur le consentement, la sélection des maladies, la sélection des sujets de recherche, la vie privée et la confidentialité; et puis les compétences des chercheurs et les installations de recherche appropriées devaient figurer parmi les renseignements du protocole. Avec le nouvel *Énoncé de politique* à l'esprit rassembleur, cet inventaire d'informations particulières à la thérapie génique n'existe malheureusement plus. Pourtant, ces points demeurent selon nous des incontournables lorsqu'il s'agit d'adapter les règles générales de l'expérimentation à la thérapie génique.

Tout comité d'éthique, local ou national, doit avoir suffisamment d'information pour poser un jugement sur l'acceptabilité éthique d'un projet de recherche. Le Canada devrait s'inspirer des documents du GTAC et des NIH pour se doter d'une politique interne sur la soumission des projets de recherche sur la thérapie génique même si ces règles ne sont pas infaillibles. D'ailleurs, aucune règle quelle qu'elle soit n'est infaillible. Ceci nous semble indispensable pour procéder à une évaluation de qualité étant donné la complexité et le niveau de risque de la thérapie génique. Outre cette masse d'information critique qui sert à mettre en application la règle de

364 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 39 et 40.

proportionnalité pour chaque projet de recherche, des limites bien précises ont été fixées dans les divers textes normatifs afin de minimiser les risques.

b) Une sélection des maladies éligibles à la thérapie génique

Toujours dans l'esprit de la minimisation des risques, des critères précis quant à l'état de santé des participants pouvant être inclus dans les recherches sur la thérapie génique ont été établis dans tous les pays. Tout d'abord, dans le domaine des essais de thérapie génique, les phases d'essai clinique sont fusionnées. Ainsi, à l'exception de protocoles récemment testés aux États-Unis et portant sur les réactions du système immunitaire face à l'administration d'un matériel génétique étranger, on n'expose généralement pas des volontaires sains aux risques de la thérapie génique³⁶⁵. Et encore, ce n'est pas n'importe quelle personne malade qui peut être soumise à un protocole de thérapie génique. Elle doit répondre aux critères d'inclusion énoncés dans les divers pays.

Auparavant, au Canada, les projets de thérapie génique devaient répondre à trois critères cumulatifs : 1) être limitée aux patients atteints d'une maladie attribuable à un seul gène³⁶⁶, 2) une maladie grave, très débilitante ou mortelle, et 3) pour laquelle il n'existe pas de traitements efficaces ou s'il en existe un, qui comprend des risques qui dépassent ceux de la thérapie génique et des avantages moindres³⁶⁷. Par exemple, un protocole torontois portant sur une recherche en phase I sur le traitement du cancer du sein par la thérapie génique, a limité le choix des sujets de recherche aux individus atteints par ce type de cancer et dont les traitements n'ont pas réussi à contrôler la maladie adéquatement³⁶⁸.

365 « Des volontaires sains pour la thérapie génique », (1997) 1 *AFM - Chronique des 1000 jours de la thérapie génique* cité dans C. GRESLON, *op. cit.*, note 35, p. 41.

366 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 10.

367 *Id.*, p. 33 et COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1055.

368 A. K. STEWART, N. J. LASSAM, F. L. GRAHAM; et J. GAULDIE, *loc. cit.*, note 116, 1412.

Par ailleurs, il fallait pouvoir faire la preuve de l'existence de cellules cibles appropriées et accessibles pour les vecteurs et démontrer la possibilité d'une amélioration si un gène fonctionnel était transféré dans ces cellules³⁶⁹. En 1998, les trois Conseils ont revu leurs critères à la lumière des derniers développements de la science. Les essais de thérapie génique ne sont plus restreints aux maladies monogéniques mais s'étendent aussi aux tumeurs malignes³⁷⁰. En l'absence de renseignements sur les inconvénients à long terme, les trois Conseils considèrent toutefois qu'il est toujours peu approprié de se tourner vers la thérapie génique pour améliorer l'espèce humaine ou viser des anomalies non mortelles³⁷¹.

Au Royaume-Uni, le comité Clothier recommandait quant à lui que la thérapie génique soit limitée aux maladies graves ou fatales pour lesquelles n'existait aucun traitement efficace ou disponible. De plus, la maladie ne devait pas avoir progressé de façon à avoir réduit significativement les bénéfices potentiels³⁷². Le GTAC rappelle que les participants ne doivent pas être soumis à des risques disproportionnels et pour cette raison, exige que la thérapie génique soit restreinte aux individus aux prises avec un trouble sérieux pour lequel n'existe aucun traitement alternatif pleinement efficace³⁷³.

Quant à la France, le CCNE considère que les « essais ne devraient être envisagés que chez des malades atteints d'une affection sans traitement efficace disponible et de pronostic suffisamment grave pour justifier les risques potentiels encourus par l'application d'un traitement encore largement expérimental »³⁷⁴.

369 *Id.*

370 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7.

371 *Id.*

372 COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13, rec. 4.3 et 7.4.

373 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 8.

374 COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13.

Enfin, aux États-Unis, les NIH ont formulé leurs critères, dans leurs *Points to Consider*, sous forme de questions auxquelles doivent répondre les chercheurs. La première question à laquelle le chercheur doit répondre est la suivante : Pourquoi la maladie sélectionnée est-elle une bonne candidate pour un traitement par la thérapie génique³⁷⁵? À un niveau plus approfondi, cette question, comme le soulignent Walters et Palmer :

« ...asks whether the disease or condition put forward as an early candidate for somatic cell gene therapy is sufficiently serious or life-threatening to merit being treated with a highly experimental technique. As the list of disorders treated in the first 100 gene therapy studies indicates, the conditions proposed for possible treatment by means of gene therapy do gravely compromise the quality and duration of human life. »³⁷⁶

Ainsi, chaque cas doit être évalué séparément afin d'évaluer jusqu'à quel point la maladie compromet le bon fonctionnement du corps et ce, à la lumière des cas précédents.

L'autre question-clé à laquelle les chercheurs doivent répondre porte sur l'existence de thérapies alternatives³⁷⁷. Walters et Palmer font à ce sujet le commentaire suivant :

« If available modes of treatment provide relief from the most serious consequences of a disease without major side effects and at reasonable cost, the disease may not be a good candidate for early clinical trials of gene therapy in humans.
[...]

³⁷⁵ DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-II-A-1-a.

³⁷⁶ L. WALTERS et J.G. PALMER, *op. cit.*, note 12, p. 38.

³⁷⁷ DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-II-A-1-d.

As the field of gene therapy matures, the requirement that there be no effective alternative therapy may need to be relaxed. At some point there will need to be well-controlled studies that compare the gene therapy approach with alternative approaches to treatment of the same disease. However, given the novelty of gene therapy in 1990 and the uncertainty about its potential benefits and harms, it seems to us to have been appropriate to limit the earliest gene therapy trials to diseases and groups of patients for whom no alternative therapies were available. »³⁷⁸

En conclusion, les développements rapides de la science se font déjà sentir. Au fur et à mesure que les connaissances autour de la thérapie génique se précisent, les normes qui gèrent les risques se modifient en conséquence. Les trois Conseil ont tenu compte de cette évolution en élaborant de nouveaux critères dans le cadre du nouvel *Énoncé de politique*. Les essais de thérapie génique ne sont plus restreints aux maladies monogéniques mais s'étendent aussi aux tumeurs malignes³⁷⁹. Aux États-Unis, un protocole de thérapie génique ayant pour objet de faire de la recherche sur le traitement du rhumatisme articulaire, une maladie très souffrante, et un protocole sur le traitement d'une maladie des artères périphériques, une maladie pouvant entraîner l'amputation d'un membre chez un diabétique, ont été approuvés par le RAC créant ainsi des précédents pour l'application de la thérapie génique aux maladies non-fatales³⁸⁰. Des événements comme le décès de Jesse Gelsinger aux États-Unis nous rappelle toutefois de faire acte de prudence. Le Royaume-Uni qui menait au même moment une étude sur les réactions indésirables graves et les systèmes de surveillance et de suivi en a profité pour réitérer que seuls les patients avec une maladie sévère ou mettant la vie en danger soient recrutés dans les études comprenant une augmentation des doses d'adénovirus³⁸¹. En outre, puisque de la thérapie génique on ne connaît ni

378 L. WALTERS et J.G. PALMER, *op. cit.*, note 12, p. 39.

379 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7.

380 F-D-C- Reports Inc., 1994; June 20, p. 16, dans A. RIDGWAY, *loc. cit.*, note 72, 35; L. WALTERS et J.G. PALMER, *op. cit.*, note 12, p. 38.

381 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 310, art. 2.4.1.

l'efficacité réelle ni tous les effets secondaires, les participants atteints de maladies graves doivent pouvoir continuer de recevoir en parallèle les traitements usuels lorsque cela est possible.

Ainsi, peut-on observer un certain consensus auprès des pays étudiés. Tous s'entendent pour ne soumettre que des malades atteints d'une affection suffisamment grave et pour laquelle il n'existe pas de traitement alternatif efficace pour justifier les risques de la thérapie génique. Encore faut-il examiner si la balance des risques et des bénéfices restreint le recrutement des participants à des individus adultes ou si les essais de thérapie génique peuvent porter sur des enfants... et pourquoi pas sur des fœtus?

c) La délicate sélection des participants : qu'en est-il des enfants et des fœtus?

Le principe de base est toujours le même. Alors que la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique demeurent incertaines, les essais cliniques doivent être limités aux participants pour qui les bénéfices éventuels permettent de dépasser les inconvénients. Pour réfléchir sur le bien-fondé d'inclure des enfants dans les essais cliniques de thérapie génique, il faut considérer d'une part que les résultats à long terme de ce type de recherche sur les enfants sont toujours inconnus. D'autre part, il faut reconnaître que la thérapie génique pour être efficace doit avoir lieu suffisamment tôt pour éviter les dommages irréversibles causés par les maladies dégénératives, progressives, graves et fatales qui sont les maladies visées en premier chef par la thérapie génique.

Mais, débiter les modifications géniques suffisamment tôt, suppose que l'on ait affaire à des participants en bas âge et donc souvent trop jeunes pour avoir la capacité de donner un consentement valide³⁸². Les trois Conseils y voient un dilemme³⁸³.

³⁸² *Infra*, p. 132, section 3.

Nous croyons qu'il s'agit là d'un faux problème puisque l'enfant serait sans doute condamné à mourir et qu'il s'agit souvent d'un unique et dernier espoir qu'offre la thérapie génique. Fait intéressant, en réponse aux inquiétudes soulevées par la participation des enfants aux essais de thérapie génique, le GTAC a constaté rétrospectivement dans son rapport de 1999 qu'au Royaume-Uni, seulement huit essais de thérapie génique n'ont visé jusqu'alors des maladies monogéniques et uniquement deux essais avaient pour participants des enfants. La grande majorité des essais ont plutôt porté sur le ciblage et la destruction de cellules cancéreuses³⁸⁴.

Aussi, en ce qui concerne les enfants, leur participation est généralement admise à condition de respecter la balance des risques et avantages telle qu'énoncée dans les règles sur la recherche biomédicale. Au Québec, la règle générale est à l'effet qu'un mineur ne peut être soumis à une expérimentation qu'en l'absence d'un risque sérieux pour sa santé et qu'à la condition que celle-ci laisse espérer, si elle ne vise que lui, un bienfait pour sa santé ou, si elle vise un groupe, des résultats qui seraient bénéfiques aux personnes possédant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap que les membres du groupe³⁸⁵. *L'Énoncé de politique* des trois Conseils ne prévoit pas de règles particulières en ce qui concerne les enfants et la thérapie génique. Au Royaume-Uni, le GTAC spécifie que les enfants ne devraient être soumis à la recherche que si cela est essentiel et que l'information ne peut être obtenue par la participation d'adultes ou autrement. De plus, on requiert qu'il y ait une présomption que la recherche comportera des bénéfices thérapeutiques pour l'enfant³⁸⁶.

Ces différentes considérations ont contribué à raviver récemment le débat sur la thérapie génique fœtale. La thérapie fœtale fait l'objet de nombreuses et récentes

383 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7.

384 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Fifth Annual Report : January 1998-December 1998*, Londres, Health Departments of the United Kingdom, 1999, p. i

385 C.c.Q., art. 21. En France, *Code de la santé publique*, art. L.209-6. Aux États-Unis, 45 CFR 46.405 à 46.407.

386 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 65.

discussions au sein des autorités régulatrices. Plusieurs maladies héréditaires commencent à se manifester très tôt et peuvent affecter le fœtus alors qu'il se trouve dans l'utérus de sa mère. Pour le moment, on se contente d'offrir des tests génétiques de dépistage prénatal qui permettent de déterminer si le fœtus est affecté par la maladie et les parents doivent ensuite faire face au choix de poursuivre ou d'interrompre la grossesse en cours. Dans le futur, il pourrait être possible d'offrir une troisième option, celle de traiter le fœtus *in utero* afin que celui-ci naisse en santé. Bien que le but de la thérapie génique *in utero* ne soit pas de modifier les cellules germinales mais plutôt de corriger certaines maladies chez les fœtus dont les dommages irréversibles surviennent avant la naissance, il est admis qu'un tel risque ne peut être complètement écarté. On s'inquiète alors du fait que les gènes transférés pourraient causer des mutations délétères qui pourraient ensuite être transmises aux générations futures. Cette alternative refait surface dans les discussions alors que les connaissances avancent dans le domaine de la thérapie génique.

Le potentiel de la thérapie génique *in utero* a fait l'objet d'une étude par un sous-comité du GTAC. De fait, le GTAC devient, en novembre 1998 la première autorité régulatrice à avoir consacré un ensemble de directives à la thérapie génique *in utero*. Le GTAC a adopté la position suivante :

« there may be good clinical reasons to intervene *in utero* to try and correct the genetic damage. [...] GTAC believes that the use of a direct, or vector, mediated gene therapy *in utero* are unlikely to be acceptable for the foreseeable future, in view of the safety and ethical difficulties. »³⁸⁷

Cependant, le Comité a conclu que la transplantation *in utero* de cellules souches génétiquement modifiées serait acceptable étant donnée les meilleures chances de succès qu'elle offre et le fait que ce type d'intervention ne soulève pas

387 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 52, pp. 1 et 5.

d'enjeux éthiques particuliers. Le GTAC a choisi de laisser la porte ouverte à la soumission de tels protocoles :

« Somatic gene therapy protocols which involve *ex vivo* genetic modification of stem cells prior to bone marrow transplantation in infants have already received approval from GTAC. The Committee believes that stem cell transplantation *in utero* would be unlikely to carry with it significantly higher risk to the germ line than such post natal somatic gene therapy. Such interventions could be considered by GTAC in the same manner as somatic gene therapy, ie subject to the strict criteria already established by the Committee. »³⁸⁸

Plus récemment, le RAC américain a initié un débat sur la thérapie génique sur le fœtus *in utero* à la suite de la soumission de deux pré-protocoles sur la thérapie génique *in utero* par le généticien W. French Anderson. Ainsi a-t-on réclamé du RAC qu'il évalue les implications éthiques et médicales du premier essai de thérapie génique *in utero*. En 1999, le RAC a tenu une conférence afin de discuter les enjeux d'une telle intervention. Le RAC a conclu que les informations précliniques étaient insuffisantes pour supporter l'initiation d'essais cliniques de thérapie génique *in utero*. Il a fait valoir la nécessité d'aborder plusieurs enjeux éthiques, légaux sociaux et scientifiques (notamment ceux liés à la sécurité du fœtus de la mère, mais aussi, des futures générations, étant donné la possibilité d'effets incidents sur la lignée germinale du fœtus) avant d'entreprendre des essais cliniques dans ce domaine³⁸⁹.

Le Conseil de recherches médicales du Canada, quant à lui, prohibait dans ses lignes directrices sur la thérapie génique explicitement la thérapie génique pratiquée sur les fœtus eut égard aux risques trop élevés que cela comportait pour la femme

³⁸⁸ *Id.*, p. 5.

³⁸⁹ NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 52. Voir aussi GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 52; C.E. Walsh, *loc. cit.*, note 52.

enceinte et le fœtus³⁹⁰. Les trois Conseils semblent quant à eux interdire la thérapie génique *in utero* uniquement auprès d'embryons:

«Les modifications géniques des cellules somatiques *in utero* ne peuvent se faire sur des embryons car les cellules germinales risqueraient d'être affectées. »³⁹¹

Alors que l'on peut lire un peu plus loin :

« Il est possible de mener des recherches sur les méthodes de traitement *in utero* de fœtus souffrant de maladies génétiques ou congénitales. Cependant, le fœtus et la femme ne pouvant être traités séparément, toute intervention sur l'un entraîne une intervention sur l'autre. En conséquence, conformément aux exigences énoncées au chapitre 2, la recherche concernant un fœtus humain nécessite le consentement libre et informé de la mère. »³⁹²

Cette distinction entre l'embryon et le fœtus dans ce contexte s'explique par le développement biologique de l'être humain. Au stade fœtal, les cellules sont différenciées et le risque de transmission des modifications aux descendants peut être contrôlé. Tandis qu'au stade embryonnaire, toutes les cellules ne sont pas différenciées et la thérapie somatique pourrait devenir une thérapie germinale.

Pour le moment, la thérapie génique au stade prénatal présente de tels risques que les parents préféreraient sans doute avoir recours à une interruption de grossesse s'il s'avérait que le fœtus était atteint d'une affection grave. Pratiquée à un stade encore plus précoce du développement, le diagnostic préimplantatoire est à l'heure actuelle moins inquiétant en ce qu'il permet de n'implanter que les embryons sains

³⁹⁰ CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 29.

³⁹¹ CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7.

³⁹² *Id.*, p. 9.4.

plutôt que d'implanter un embryon affecté d'un défaut génétique qui aura en outre subi une modification génétique³⁹³.

Outre la protection des participants, l'évaluation des risques et bénéfices doit aussi prendre en compte la protection des tiers. Le principe de minimisation des risques doit également être appliqué à leur endroit.

d) La nécessaire sécurité des tiers

La sécurité des tiers est un élément qui reçoit rarement autant d'attention dans les autres types de recherche biomédicale. On se concentre habituellement sur la protection du participant lui-même. Les essais cliniques de thérapie génique requièrent cependant que l'on porte spécialement attention à la protection des tiers puisque cette intervention comporte des risques de transmission verticale des modifications génétiques d'un individu à sa descendance et des risques de transmission horizontale d'infection virale aux personnes en contact avec le participant. L'évaluation de ces deux niveaux de risques sera abordée séparément.

Tout d'abord, bien qu'un véritable consensus semble s'être établi en ce qui concerne l'acceptabilité de la thérapie génique somatique, il en va tout autrement pour la thérapie génique sur les cellules germinales. En se fondant sur les risques et l'incertitude qui caractérisent profondément la thérapie génique germinale tous s'entendent pour l'interdire, du moins pour le moment³⁹⁴.

393 COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1053 et 1054 et COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13. Cependant, ce constat n'est pas vrai pour les maladies mitochondriales.

394 Voir entre autres, au niveau international : COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES, *loc. cit.*, note 13, art. VI. Au niveau régional, CONSEIL DE L'EUROPE, *Recommandation N° 934 relative à l'ingénierie génétique*, précitée, note 13, art. 4(1), *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine*, précitée, note 13, art. 13. Au niveau national, au Canada : CONSEIL DE RECHERCHES MEDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GENIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 8.5. En France: *Code civil*

Différents arguments justifient cette interdiction³⁹⁵. La thérapie génique germinale affecte les droits à la dignité, à l'autonomie et à l'inviolabilité du participant et de sa descendance. L'incertitude du traitement et des conséquences fait encourir des risques à court et à long terme par le participant et ses descendants. La thérapie germinale comporte des risques d'effets transgénérationnels –incluant les erreurs et certains effets secondaires– alors qu'on ne pourra pas obtenir le consentement préalable des personnes éventuellement affectées. La thérapie germinale violerait le droit d'hériter d'un patrimoine génétique non-manipulé³⁹⁶. D'autres pourraient faire valoir un argument plus théologique en invoquant que le matériel génétique est sacré et ne devrait pas être modifié de la sorte par des humains puisqu'il s'agirait là de suppléer au rôle de Dieu. Certains craignent que cela entraîne des implications réelles sur la diversité génétique de l'espèce humaine et sur sa variabilité³⁹⁷. Enfin, il y a aussi l'argument de la « pente glissante » qui fait surgir le spectre d'un eugénisme positif.

La thérapie germinale n'est tout de même pas dépourvue d'intérêt. Selon Juengst, il existe cinq arguments en faveur de la thérapie germinale³⁹⁸. Elle pourrait offrir un traitement pour des maladies à composante génétique. Dans certains cas, il

art. 16-4; COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13. En Suisse : *Constitution fédérale de la Confédération suisse*, précitée, note 13, art. 24 novies, par. 2a);. Au Royaume-Uni: COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *op. cit.*, note 13, rec. 5.1, 5.2 et 7.2.; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 8. Aux États-Unis : DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M, préambule.

395 V.H. EISENBERG et J.G. SCHENKER, *loc. cit.*, note 64, 307; Peter LACHMANN, « Some Considerations on Gene Therapy », dans ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE ET LA CULTURE, COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE, *Rapport sur la thérapie génique*, 1994, [<http://www.unesco.org.ihc/>]; Bernard HOOSE, « Gene Therapy : Where to Draw the Line », (1990) 1 *Human Gene Therapy* 299, 301; Arthur L. CAPLAN, *Am I Brothers Keeper? : The Ethical Frontiers of Biomedicine*, Bloomington and Indianapolis, Indiana University Press, 1997, 191; Anne FARGOT-LARGEAULT, « Respect du patrimoine génétique et respect de la personne », (1991) 5 *Rev.Esprit* 40, 45.

396 Il s'agit d'un droit énoncé par le Conseil de l'Europe : CONSEIL DE L'EUROPE, *Recommandation N° 934 relative à l'ingénierie génétique*, précitée, note 13, art. 4(1).

397 Pourtant, des mutations spontanées du génome humain surviennent déjà de façon naturelle.

398 Eric T. JUENGST, « Germ-line Gene Therapy : Back to Basics », (1991) 16 *J. Med. Philos* 587, 592.

pourrait même s'agir de l'unique traitement efficace. La thérapie germinale permettrait d'avoir un traitement prophylactique moins coûteux et moins risqué qu'une cure éventuelle de la maladie, notamment par la thérapie somatique. Cette technique serait respectueuse de l'autonomie parentale lorsque les parents demandent l'accès à une intervention germinale. Et finalement, la liberté scientifique penche aussi en faveur des recherches sur la thérapie génique germinale. En fait, comme l'écrit Anne Fagot-Largeault :

« ...s'il peut paraître légitime d'édicter aujourd'hui des règles de prudence, telle la règle de n'autoriser pour le moment sur l'être humain la thérapie génétique, dans une liste d'indications soigneusement pesées, que sur des cellules somatiques et d'attendre, pour intervenir sur des lignées germinales, que les incertitudes techniques soient maîtrisées, il n'est pas évident *a priori* que toute thérapie génique sur des cellules germinales soit immorale, même si le Conseil de l'Europe, et le Parlement européen, en recommandent l'interdiction. »³⁹⁹

Ainsi, il nous semble qu'il ne faut pas exclure définitivement la thérapie génique. Malgré l'interdit actuel de la technique, les discussions autour de la thérapie germinale ne doivent pas cesser au sein des divers organismes impliqués. À ce titre, il est, à notre avis, essentiel de ne pas créer d'interdiction totale quant à la thérapie génique germinale dans les textes normatifs puisque cela empêche toute discussion. L'approche du GTAC est intéressante car elle ne ferme pas la porte à une réévaluation dans le futur : « ...research aimed at modifying the germline of subjects will not be considered at this stage »⁴⁰⁰. C'est aussi le cas des NIH américains⁴⁰¹ et de la *Déclaration d'Inuyama*⁴⁰².

399 A. FARGOT-LARGEAULT, *loc. cit.*, note 395, 44.

400 À titre d'exemple : GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art 13.

401 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M, préambule.

402 COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES, *loc. cit.*, note 13, art. VI.

Cependant, d'autres textes émettent une interdiction totale qui laisse peu de place aux progrès de la science et à l'évolution de la réflexion éthique. C'est le cas entre autres de l'*Énoncé de politique des trois Conseils au Canada*⁴⁰³, de l'interdiction insérée dans le *Code civil*⁴⁰⁴ français et de la *Convention européenne de Biomédecine*⁴⁰⁵. L'interdiction peut se justifier par les valeurs d'une société et les plus récents développements scientifiques. Ceux-ci sont susceptibles de changer dans le futur. Elle peut aussi valoir à titre de promotion d'un idéal de société puisque le rôle du droit et des interdits est aussi d'éduquer les citoyens. Ainsi, comme le déplore Julia Black, « [t]here is a danger in adopting the attitude that there is no point in discussing these issues on the basis that such manipulation just would not happen »⁴⁰⁶. La poursuite de discussions est essentielle dans le domaine des biotechnologies où de nouvelles technologies peuvent surgir à tout moment et avoir des implications sur le bien-être des individus. L'organisme international *Human Genome Organization* favorise d'ailleurs une telle approche dans une ébauche récente d'énoncé⁴⁰⁷.

Les interdits posés face à la thérapie germinale requièrent aussi dans le cas de protocoles sur la thérapie somatique que les chercheurs ainsi que les comités d'éthique locaux et nationaux s'interrogent sur la possibilité qu'un gène s'insère par inadvertance dans les cellules germinales. Cet aspect doit faire l'objet d'études précliniques sur les animaux et les résultats doivent être soumis par les chercheurs aux comités d'éthique de la recherche locaux et nationaux⁴⁰⁸. Il n'est pas possible, eut égard aux lois et directives, d'approuver un protocole de thérapie génique dans lequel existe un risque

403 CONSEIL DE RECHERCHES MEDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GENIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, art.8.5.

404 *Code civil*, art. 16-4.

405 CONSEIL DE L'EUROPE, *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine*, précitée, note 13, art 13.

406 J. BLACK, *loc. cit.*, note 71, 641.

407 HUMAN GENOME ORGANIZATION, *op. cit.*, note 339, rec. i..

408 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. MII-B-2-c-(4); GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art 13.

de modification des cellules germinales, même si cela n'est pas le but principal du transfert génique.

Notre second point est celui de la protection de la santé publique à cause du risque de propagation accidentelle de nouvelles particules virales recombinées capables de transférer l'ADN recombiné à l'entourage du participant. Comme nous l'avons vu plus tôt, au Royaume-Uni, aux États-Unis et en France, outre l'implication des comités d'éthiques locaux et nationaux, des autorités spécialisées doivent réviser, systématiquement ou sur demande d'une autre autorité, chaque projet de recherche avant qu'il ne débute afin d'évaluer le risque de dissémination de cellules ou d'organismes génétiquement modifiés viables dans l'environnement et d'établir des mesures de sécurité⁴⁰⁹.

Par exemple, aux États-unis, chaque projet d'essai clinique doit recevoir l'approbation du Institutional Biosafety Committee avant de pouvoir procéder à l'enrôlement des participants dans l'étude⁴¹⁰. Celui-ci doit évaluer la sécurité d'une recherche et identifier les risques potentiels biologiques pour la santé publique et l'environnement. Il examine notamment les taux de confinement, les installations, les procédures, les usages et la formation ainsi que l'expertise du personnel impliqué. Le IBC doit de plus adopter un plan d'urgence en cas de dissémination accidentelle ou de contamination du personnel à la suite d'une recherche comprenant l'utilisation d'ADN recombinant⁴¹¹.

Les Points to Consider des NIH exigent aussi des chercheurs qu'ils décrivent tous les bénéfices et risques potentiels de l'étude sur les personnes autres que celles

409 Le Institutional Biosafety Committee aux États-Unis; le Advisory Committee on Genetic Modification (ACGM) au Health and Safety Executive et le Department of the Environment au Royaume-Uni; la Commission de Génie génétique, la Commission d'études de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, le Groupe d'experts sur la sécurité virale et le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales en France.

410 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-I-B-1.

411 *Id.*, sec. IV-B-2-b-(6).

qui participent à l'essai clinique. Ils doivent établir les risques de dissémination d'ADN modifié dans l'environnement et chez des tiers, prendre des précautions pour réduire ces risques (par exemple au niveau du partage des chambres, du personnel hospitalier, des membres de la famille du participant et de la santé publique)⁴¹².

En France, c'est une véritable obligation juridique qui prévoit la soumission des essais cliniques de thérapie génique à la *Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés* et par le fait même à l'évaluation d'autorités spécialisées. Cette obligation provient du statut particulier que l'on a octroyé aux produits de thérapie génique dans le *Code de la santé publique*.

Le Canada ne s'est pas doté d'un organisme spécialisé responsable d'évaluer les risques de dissémination d'OGMs. Il semble que cette évaluation repose actuellement entre les mains de Santé Canada. En fait, cet examen fait partie de l'évaluation globale effectuée par le ministère en matière sécurité des produits. Puisqu'il n'existe aucune norme écrite pour régir cette évaluation, l'on peut croire qu'il s'agit d'une évaluation « cas par cas ». Il n'y a donc aucune façon de s'assurer qu'une évaluation de ces risques a réellement été faite puisque le mécanisme n'offre aucune transparence. Il s'agit selon nous d'une importante lacune dans le processus d'évaluation et de minimisation des risques. Le Canada devrait suivre l'exemple des autres pays et s'empresse d'établir des normes précises à ce sujet et charger une autorité d'évaluer ces risques.

L'évaluation et la supervision des essais cliniques par des comités spécialisés jouent, selon nous, un rôle important dans la minimisation des risques pour la santé publique. Quant aux comités d'éthiques, les chercheurs doivent mettre à leur disposition des renseignements sur les risques et les précautions prises pour les

412 *Id.*, app. M-II-B-4. Le GTAC a des exigences très semblables. Voir GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 91

minimiser cela est essentiel pour qu'ils puissent procéder à une évaluation éthique complète des projets et s'assurer que de tels risques se reflètent dans le formulaire de consentement. Reste à savoir quelle sera leur compréhension des questions relatives à la diffusion des OGMs.

Encore une fois, la thérapie génique sort des sentiers battus. Les risques élevés pour la santé des participants ont imposé la mise en place de critères limitatifs quant aux types de maladies pouvant être visées par la thérapie génique et dans certains pays, une interdiction empêche la thérapie fœtale. Les essais de thérapie génique se différencient aussi par les implications pour les tiers. Le manque de connaissance pour évaluer les risques de la thérapie germinale sur les générations futures et ses implications éthiques ont entraîné son interdiction du moins, pour le moment. Quant aux risques de dissémination pour l'entourage des participants, ils ne peuvent être ignorés et devraient faire l'objet de normes et d'une évaluation par un organisme spécialisé.

Ainsi, en ce qui concerne les essais cliniques de thérapie génique, la minimisation des risques requiert l'implantation de balises de protection très précises. Le contexte de la thérapie génique nécessite que l'on précise davantage les critères par lesquels on peut atteindre une meilleure gestion et réduction des risques et ainsi une maximisation des bénéfices. En plus d'une évaluation des risques par des autorités, le participant doit pouvoir procéder lui-même à une évaluation des risques lorsqu'on lui présente un projet de recherche sur la thérapie génique.

Section 3 La minimisation des risques par le biais de l'information et du consentement à l'expérimentation

L'importance du consentement à l'expérimentation a depuis longtemps été reconnue. Le *Code de Nuremberg* mentionnait déjà en 1947 que le consentement libre et éclairé de ceux et celles qui se prêtent à des projets de recherche est un élément

fondamental pour assurer le respect de la personne humaine⁴¹³. De nos jours, au Québec comme ailleurs, on exige en règle générale que les chercheurs obtiennent le consentement des participants pour les inclure dans une recherche biomédicale⁴¹⁴. Le consentement joue un rôle primordial puisqu'il légitimise l'atteinte à l'intégrité et à l'inviolabilité d'une personne. Le consentement constitue un mécanisme de protection exercé par le participant lui-même. Comme le souligne le Conseil de la santé et du bien-être dans son rapport sur les enjeux éthiques dans le secteur de la santé et du bien-être, « l'obtention d'un tel consentement est non seulement essentiel au respect du principe d'intégrité et de l'autonomie des personnes, il permet également aux individus d'exercer un certain contrôle »⁴¹⁵. La notion de consentement libre et éclairé est toutefois remise en question lorsqu'il s'agit d'essais cliniques de thérapie génique. Les espoirs soulevés par la génétique, le caractère définitif de la thérapie génique et la nécessité d'un suivi à long terme des participants sont des éléments qui influent sur le caractère libre et éclairé du consentement.

a) Les espoirs de la génétique : une pression psychologique inhérente ?

Un véritable consentement éclairé à l'expérimentation requiert que la personne comprenne les risques et les bénéfices potentiels de la recherche. Malheureusement, certains participants conçoivent à tort et à travers que toute recherche poursuit un but thérapeutique. C'est d'ailleurs pour cela que dans certains pays, dont la France, on a remplacé l'expression « recherche thérapeutique/non thérapeutique » par « recherche

413 «Code de Nuremberg de 1947», dans *Trials of War Criminal before the Nuremberg Military Tribunal under Control Council Law*, no. 10, vol. 2, Washington, U.S. Government Printing Office, 1949, art. 1.

414 Au Québec : C.c.Q., art. 10. Voir aussi C.c.Q., art. 20 et 21; CONSEIL DE RECHERCHES MEDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GENIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 2.1. Aux États-Unis : 45 CFR 46, 21 CFR 50; DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-III. En France : *Code de la santé publique*, art. L. 209-9. Au Royaume-Uni : GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 83.

415 CONSEIL DE LA SANTE ET DU BIEN-ETRE, *op. cit.*, note 133, p. 52.

avec un bénéfice individuel direct/sans bénéfice individuel direct »⁴¹⁶. Il en va de même pour la dernière version de la *Déclaration d'Helsinki* qui prévoit dorénavant des devoirs supplémentaires pour les médecins lorsqu'il s'agit d'une « recherche médicale conduite au cours d'un traitement »⁴¹⁷. Selon les auteurs Burger et Wifong, « [f]or several reasons, gene transfer is an area of research that may be equally, if not more, likely than chemotherapy to provoke the therapeutic misconception »⁴¹⁸. Tout d'abord, les auteurs font valoir que l'emploi du terme « thérapie génique » peut porter à confusion en faisant référence à un acte thérapeutique et en minimisant la nature hautement expérimentale de la thérapie génique :

« While some researchers have intentionally switched from using "gene therapy" to using the less misleading term "gene transfer research", "gene therapy" is still widely used by basic and clinical researchers and almost exclusively by the media. It is conceivable that the widespread use of "gene therapy" rather than "gene transfer research" may misinform patients' decisions about participation. »⁴¹⁹

De plus, on soupçonne que les investissements sociaux et financiers importants qui supportent la recherche génétique provoquent la diffusion d'une image surévaluée de la génétique. Cela a comme ultime conséquence un effet de désinformation auprès des éventuels participants. Les NIH ont fait un tel constat pour la thérapie génique en 1995 : « the overzealous representation of clinical gene therapy has (...) led to the widely held, but mistaken, perception that clinical gene therapy is already highly successful »⁴²⁰.

416 *Code de la santé publique*, art. L. 1121-1.

417 ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE, *op. cit.*, note 175, B. et C.

418 Ingrid M. BURGER et Benjamin S. WILFOND, « Limitations of Informed Consent for in Utero Gene Transfer Research: Implications for Investigators and Institutional Review Boards », (2000) 11 *Human Gene Therapy* 1057, 1059.

419 *Id.* Voir aussi N.M.P. KING, « Rewriting the "Points to Consider" : The Ethical Impact of Guidance Document Language », (1999) 10 *Human Gene Therapy* 133.

420 Stuart H. ORKIN et Arno G. MOTULSKY, *Report and Recommendations of the Panel to Assess the NIH Investment in Research on Gene Therapy*, 7 décembre 1995, [<http://www.nih.gov/news/panelrep.htm>].

Afin de contourner ces écueils qui menacent l'obtention d'un consentement éclairé, les chercheurs et les CÉRs devraient porter une attention particulière au contenu des formulaires de consentement. Il faut veiller à ce que l'information qui est donnée aux participants soit réaliste, empreinte d'objectivité et ne prête pas à diverses interprétations. Il nous semble particulièrement important d'attirer l'attention des participants sur les risques, les contraintes et les bénéfices liés à la thérapie génique. Le CCNE en France estime qu'il faut notamment insister sur les longs délais nécessaires au développement optimal de la thérapie génique, à l'évaluation de son efficacité et des éventuels effets secondaires⁴²¹.

Les NIH⁴²² et le GTAC⁴²³ ont pour leur part dressé une liste d'informations spécifiques à la thérapie génique qui devraient se retrouver dans les formulaires de consentement en plus des informations que l'on retrouve généralement pour toutes les recherches biomédicales. Voici à titre d'exemple la liste des NIH, les règles émises par le GTAC étant similaires à celles-ci :

- La description du but de la recherche et des procédures dans un langage simplifié devrait inclure une description du produit de thérapie génique;
- un avertissement qu'étant donné que le matériel génétique a été utilisé antérieurement chez relativement peu ou pas d'humains, des risques imprévisibles et inconnus pourraient survenir incluant des risques sévères;
- la nécessité d'utiliser un moyen de contraception durant une période déterminée pour éviter la possibilité qu'un réactif utilisé dans le transfert de gène cause du mal à un fœtus ou un enfant et des considérations sur l'inclusion ou non des femmes enceintes ou qui allaitent;

421 COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13.

422 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-III-B.

423 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13.

- que l'on s'attend à une coopération à long terme de leur part pour assurer un suivi au-delà de la phase active de l'essai afin de permettre une évaluation à long terme de la sécurité et de l'efficacité de la thérapie génique;
- qu'étant donné le caractère innovateur de la thérapie génique, certaines personnes ainsi que les médias pourraient s'intéresser au protocole et à l'état des participants et que l'institution et les chercheurs feront un effort pour assurer la protection de la vie privée des participants.

Le fait que la thérapie génique soit un domaine de recherche qui entretient facilement les participants dans des illusions thérapeutiques et ce, malgré un caractère hautement expérimental et des risques graves et inconnus, commande des efforts supplémentaires de la part des chercheurs et des comités d'éthique. En pratique, il peut toutefois être difficile de déterminer les éléments d'informations qu'il faut réunir pour qu'on puisse parler d'un véritable consentement éclairé. Le Canada devrait se munir de directives qui suggèrent l'inclusion de clauses dans les formulaires sur les risques et inconvénients énoncés par les NIH ainsi qu'un avertissement, comme celui proposé par le CCNE, quant aux longs délais encore nécessaires au développement optimal de la thérapie génique. De telles règles nous apparaissent comme un outil intéressant pour éviter toute confusion chez le participant et obtenir ainsi un consentement le plus éclairé possible. L'élaboration de normes à ce sujet aiderait les chercheurs dans la rédaction de leurs formulaires et les comités d'éthique qui doivent s'assurer de la qualité des formulaires. L'évaluation des projets de recherche par les diverses institutions comprend en effet l'évaluation des formulaires de consentement. Cela concerne entre autres les NIH américains⁴²⁴, le GTAC au Royaume-Uni⁴²⁵ et généralement les comités d'éthique de la recherche⁴²⁶ régionaux en France et locaux au Canada.

424 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-III-B.

425 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 41.

426 Par exemple, au Canada : SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.12; en France : *Code de la santé publique*, art. R. 2029 (2) b).

De plus, afin de maximiser la compréhension des parents comme des participants quant à un essai clinique de thérapie génique, le conseil génétique s'avère absolument essentiel. Le GTAC anglais avait, en 1994, la particularité d'exiger expressément pour les essais de thérapie génique sur les enfants que les équipes de recherche offrent un service de conseil génétique, par un pédiatre indépendant, aux parents ou tuteurs de l'enfant avant qu'ils consentent ainsi que subséquemment⁴²⁷. Depuis peu, le GTAC a étendu l'exigence d'offrir des services de conseil génétique à tous les participants, peu importe qu'ils s'agissent de participants enfants ou adultes⁴²⁸. Ainsi, tous peuvent bénéficier de conseil génétique afin de mieux cerner les enjeux de la thérapie génique.

Cette initiative est devenue au Canada une exigence pour tout projet de recherche en génétique humaine financé par une institution recevant des fonds publics des Instituts de recherche en santé du Canada⁴²⁹. Les services de conseil génétique sont d'un intérêt certain vu la complexité de la thérapie génique, sa nature grandement expérimentale et les risques qu'elle comprend. Pour le moment, cela nécessite toutefois un réaménagement des services offerts dans les établissements hospitaliers et des budgets de recherche puisque le rôle de conseiller génétique est relativement récent. Cela impose donc aux centres de recherche de créer un poste nouveau pour cet intervenant.

Outre l'obtention d'un consentement éclairé, la participation à un projet de recherche doit être complètement libre et volontaire. La thérapie génique rend parfois

427 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 310, Partie II (7.2.2).

428 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 82. Au Canada les chercheurs doivent s'assurer que les participants auront accès, si nécessaire, à des services de conseil génétique : CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, art. 8.4.

429 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 8.4.

difficile l'application absolue de ce dernier principe puisqu'il s'agit notamment d'une intervention irréversible.

b) L'irréversibilité de la thérapie génique : une restriction à l'autonomie décisionnelle du sujet

La liberté de participation implique comme corollaire le droit pour le participant de cesser à tout moment sa participation. Ce droit de retrait est cependant difficile à exercer dans le contexte particulier de la thérapie génique puisque celle-ci est irréversible à l'instar des actes chirurgicaux. Comme le souligne les trois Conseils au Canada : « [l]es modifications géniques étant irréversibles, la cellule et sa descendance sont modifiées à jamais et ne peuvent plus être retirées du sujet »⁴³⁰. La Commission royale du Canada a elle aussi pris soin de souligner que les interventions géniques sont irréversibles et impose donc une limitation considérable au droit du patient de révoquer son consentement en tout temps. Cette limitation, nous rappelle-t-elle, n'existe pas habituellement dans le contexte usuel des traitements médicaux continus et encore moins dans le contexte de la recherche⁴³¹. Il s'agit donc d'une exception stricte au droit d'un participant de se retirer à tout moment.

Cette composante doit être clairement divulguée aux participants afin d'obtenir de leur part un véritable consentement éclairé puisqu'une fois entreprise, la thérapie génique comme le consentement devient à certains égards irrévocable. L'irréversibilité de la thérapie génique requiert, de plus, un support de la part des équipes de recherche sous forme d'un suivi à long terme. Ce suivi est nécessaire pour évaluer les effets secondaires à plus long terme de la thérapie génique.

⁴³⁰ *Id.*, p. 8.7.

⁴³¹ COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *op. cit.*, note 10, p. 1056.

c) **Le suivi à long terme : une entrave à vie à la liberté du sujet ?**

Les connaissances étant encore insuffisamment développées dans le domaine de la thérapie génique, il est essentiel d'établir, comme nous le verrons en détail plus loin, un suivi à long terme des participants aux recherches⁴³². Il en va de la sécurité des participants et de la santé des humains en général. Comme l'a expliqué par le passé le Conseil de recherches médicales du Canada:

« En retirant sa participation, le patient perdra non seulement l'avantage que constitue la détection précoce des dangers pour lui-même, et qui pourraient ne se manifester que plus tard, mais il privera également les futurs sujets des avantages que procure l'information provenant de la surveillance à long terme des patients et rendra difficile l'évaluation des dangers pour la communauté. »⁴³³

Or, même si une obligation pour les participants de se soumettre à un suivi à long terme peut sembler être la solution idéale au niveau scientifique, cela n'irait pas sans écorcher le principe d'autonomie lié au consentement qui permet à quiconque de se retirer en tout temps d'une expérimentation. Une telle obligation serait sans aucun doute très contestable⁴³⁴. Relire les observations antérieures du Conseil de recherches médicales du Canada à ce sujet est d'un grand intérêt :

« Bien que les règles éthiques actuelles en matière de droit de la personne interdisent l'observation forcée, il semble qu'il faudrait au moins s'assurer que le sujet de recherche potentiel, ou la personne qui consent en son nom, comprenne les risques potentiels à long terme avant de consentir à une observance accrue après l'intervention initiale. (...) Étant donné que le retrait peut faire du tort à d'autres personnes, il est approprié

432 *Infra*, p. 140, section 4.

433 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 27.

434 Patrick S. FLORENCIO et Timothy CAULFIELD, « La xénotransplantation et la santé publique : cerner les enjeux juridiques », (1999) 90: 4 *Revue canadienne de santé publique*, [www.xeno.cpha.ca/francais/viewpnt/issues/legal/page1.htm].

de persuader les sujets de continuer à se soumettre à un suivi à long terme. En l'absence d'une législation précise sur ce point, on ignore ce qui arriverait si une personne décidait néanmoins de retirer sa participation. Dans le cas où des torts pourraient être causés à autrui, le bien public pourrait bien primer sur le droit individuel de retrait. »⁴³⁵

À ce point-ci, si on avait le doute qu'un risque important existe pour la santé publique, il vaudrait mieux selon nous interdire complètement les essais de thérapie génique. Autrement, il s'agirait de pure négligence. C'est ce raisonnement qui encourage l'idée d'un moratoire sur les xénogreffes⁴³⁶. Actuellement, les intérêts d'une tierce partie ne peuvent selon nous justifier l'affaiblissement du droit d'un participant et la transformation de la nature du consentement éclairé pour en faire un accord contractuel contraignant. La protection du participant et des tiers justifie plutôt la recherche d'un accord de confiance. Il est donc essentiel de s'assurer que les participants potentiels comprennent que la thérapie génique comporte des risques potentiels pour eux-même, pour leur descendance et pour les tiers même après plusieurs années. Le formulaire de consentement doit informer les participants que l'on s'attend à une coopération à long terme de leur part (incluant parfois une analyse post-mortem) pour assurer un suivi au-delà de la phase active de l'essai afin de permettre une évaluation à long terme de la sécurité de l'efficacité de la thérapie génique⁴³⁷.

Le suivi peut s'étendre aux enfants nés d'un parent ayant déjà subi une thérapie génique avec le consentement d'un parent. C'est le cas par exemple au Royaume-

435 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 28.

436 Jean-Paul SOUILLON, « Xénotransplantation, une chimère nous rattrape », (1997) 13 : 3 *Médecine/sciences* 495, 496; Patrick S. FLORENCIO et Timothy CAULFIELD, *loc. cit.*, note 434.

437 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, p. 8.7; DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-II-B-3-f, M-II-B-5-b, M-III-B-2-b; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 13, art. 37; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 309, art. 111.

Uni⁴³⁸. Quant aux enfants qui ont eux-mêmes participer activement à un essai de thérapie génique, les parents qui consentent en leur nom doivent comprendre qu'il est possible qu'ils ne puissent pas retirer la participation de leur enfant à la phase de suivi, puisque d'un point de vue thérapeutique, cela irait à l'encontre des intérêts de l'enfant⁴³⁹. En effet, l'intérêt de l'enfant et le respect de ses droits doivent être les motifs déterminants dans les décisions prises à son sujet. Bien qu'il appartienne au titulaire de l'autorité parentale de déterminer ce qui est dans le meilleur intérêt de son enfant, en cas de décision manifestement erronée, l'État aurait le pouvoir d'intervenir devant les tribunaux⁴⁴⁰. Ceci soulève la difficulté de laisser consentir quelqu'un pour autrui lorsqu'on se trouve dans un domaine de recherche qui recèle autant de risques et qui incommode par sa complexité.

Tout ceci nous amène à conclure que le participant ou son représentant légal doit être vu comme un partenaire dans le processus de la recherche et notamment quant à la minimisation des risques. Pour qu'il puisse accomplir cette fonction, il doit être en mesure de comprendre les différents aspects que comporte un essai clinique de thérapie génique et y consentir librement. D'une part, le conseil génétique est primordial pour faire pleinement jouer au consentement son rôle de mécanisme de protection. D'autre part, les chercheurs, les CÉR et autres institutions d'évaluation éthique ne doivent pas sous-estimer l'incidence des formulaires de consentement. La révision attentive des formulaires de consentement s'impose d'autant plus que la thérapie génique présente un caractère particulier qu'il convient de refléter adéquatement. C'est en effet et curieusement à travers le formulaire de consentement lui-même que l'on pourra trouver une partie des solutions aux limites imposées au consentement. Ainsi, l'état expérimental de la thérapie génique, les risques élevés et inconnus qu'elle comporte, la possibilité d'avoir recours à des services de conseils

438 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, «Long Term Monitoring of Patients Participating in Gene Therapy», (2000) 11 *Human Gene Therapy* 12531. *Infra*, p. 147, paragraphe c).

439 C.c.Q., art. 33; *In re Goyette : Centre de services sociaux du Montréal Métropolitain*, [1983] C.S. 429.

440 *Couture-Jacquet c. The Montreal Children's Hospital*, [1986] R.J.Q. 1221 (C.A.).

génétiques, l'irrévocabilité des modifications génétiques, le besoin d'un suivi à long terme, doivent être exposés au participant dans un langage simple. Trop de lumière éblouira le participant, un filet trop fin l'empêchera de donner un consentement éclairé. Les essais de thérapie génique doivent trouver leur juste reflet dans les formulaires de consentement.

Enfin, si un essai clinique de thérapie génique a passé avec succès les évaluations préalables relatives au médicament, au design et au contenu du protocole et que le consentement du participant ou de son représentant a été obtenu, il peut débuter. À partir de ce moment, un suivi des participants et une surveillance des essais cliniques doivent être entrepris. Il s'agit là des dernières étapes relatives à la minimisation des risques.

Section 4 La minimisation des risques par la mise en place de procédures de suivi et de surveillance

L'importance de procéder à l'évaluation des projets de recherche n'est plus à discuter mais encore faut-il qu'un suivi des patients ainsi qu'une surveillance des essais cliniques soient assurés par la suite. Le niveau de surveillance des essais cliniques et du suivi des participants devrait refléter les inquiétudes reliées aux risques associés à la thérapie génique. Comme avec tout nouveau médicament, il est impossible de prédire tous les risques potentiels de la thérapie génique. Certains peuvent être importants causés par le gène thérapeutique lui-même ou encore par le vecteur utilisé (par exemple, un virus). Puisque notre expérience dans le domaine des essais cliniques est encore limitée, il est impossible pour le moment d'exclure des effets à long terme.

Bien qu'au tout début, la thérapie génique était utilisée chez des gens dont l'expectative de vie était extrêmement limitée, plus la technique de la thérapie génique s'améliore, plus on inclura des gens qui sont moins gravement malades et qui vivront

plus longtemps. Il devient donc important de distinguer si des problèmes additionnels de santé chez les participants sont liés ou non à la thérapie génique reçue. De la même façon, il devient plus probable que les participants aient subséquemment des enfants. Il s'avère donc justifié d'évaluer l'impact de la thérapie génique sur ces enfants afin de détecter un éventuel effet délétère transgénérationnel du médicament. En somme, le suivi et la surveillance à long terme apparaissent primordial afin d'assurer à la fois la sécurité des gens et l'avancement de la recherche.

Que ce soit en France, au Royaume-Uni, aux États-Unis comme au Canada (Québec), nous avons vu que les diverses institutions chargées d'évaluer les projets de recherche doivent aussi s'acquitter d'une certaine forme de suivi des projets⁴⁴¹. Le suivi et la surveillance peuvent prendre différentes formes. Certes, la surveillance doit être proportionnelle aux risques des essais cliniques. Cette surveillance et ce suivi peuvent s'effectuer au cours des essais cliniques par l'envoi de rapports aux autorités évaluatrices ou encore par la communication des effets secondaires. À plus long terme, l'on doit considérer la poursuite d'un suivi des participants. Enfin, la mise en place d'une autorité centrale vient jouer un rôle important dans la surveillance des essais cliniques.

a) Une surveillance proportionnelle aux risques encourus

La surveillance des essais cliniques est un principe qui vaut pour tout essai clinique. Lorsqu'il s'agit de thérapie génique, ce principe devient toutefois encore plus important étant donné les risques élevés et inconnus ainsi que l'incertitude quant à l'efficacité du traitement. Le degré de surveillance devant être proportionnel aux

⁴⁴¹ Il est toutefois important de noter que le Comité consultatif national d'éthique a signalé à deux reprises une « lacune dans la loi Huriet qui n'envisage pas un suivi attentif des résultats de ces essais, pourtant indispensable car les applications futures peuvent être d'une grande portée. » Le CCNE constate que les CCPPRB n'ont pas cette mission. Il n'est pas clair si l'on penche en faveur de l'attribution du suivi scientifique au CCPPRB ou à la création d'une sorte de commission d'évaluation. Certes, le CCNE considère qu'il a lui-même un rôle de suivi quand à l'évolution des pratiques. COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Réexamens des lois de*

risques d'un essai clinique, la thérapie génique devrait faire l'objet d'une surveillance élevée et structurée. Certains pays ont donc élaboré des règles particulières pour dicter le type de surveillance qui doit être effectué lorsqu'il s'agit d'essai clinique de thérapie génique. Le Royaume-Uni et les États-Unis offrent des modèles intéressants. Étrangement, le Canada n'a pas encore pris soin d'en faire autant.

Au Royaume-Uni, le GTAC exige un suivi particulier pour tout type de thérapie génique en requérant que les chercheurs lui fassent parvenir des rapports sur le déroulement des essais à l'intérieur des six premiers mois suivant le début de la recherche, et par la suite, à tous les intervalles de six mois⁴⁴². Le décès de Jesse Gelsinger a cependant fait réagir le GTAC qui s'est penché aussitôt sur le suivi des participants impliqués dans des essais utilisant des vecteurs d'adénovirus. Appliquant le principe du suivi proportionnel au degré de risque encouru par les participants, le GTAC a conclu qu'un suivi encore plus serré était nécessaire lorsqu'il s'agissait de thérapie génique adénovirale⁴⁴³. Il s'empessa de rédiger des recommandations qui font un état très détaillé (fréquence des suivis cliniques, standardisation des doses, rapport des effets secondaires sérieux,...) du type de suivi qui devrait être fait dans le cadre d'essais impliquant des vecteurs adénoviraux. Ainsi, outre le fait que la thérapie génique fasse l'objet d'un suivi plus serré que pour certaines autres recherches biomédicales, il existe désormais au Royaume-Uni, une gradation de la surveillance en fonction des divers types de thérapie génique.

Aux États-Unis, il existe aussi un système de surveillance des essais cliniques sur mesure pour la thérapie génique. La FDA américaine recommande un suivi particulièrement actif pour détecter les infections dues à la réplication de rétrovirus⁴⁴⁴.

bioéthique, n° 60, 25 juin 1998 [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/a_060.htm]; COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *op. cit.*, note 13.

442 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 317, Partie II (7.2).

443 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 310.

444 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER), *op. cit.*, note 265.

Ce suivi comprend des analyses annuelles d'échantillons du participant, le stockage de ces échantillons et la collecte annuelle de données cliniques du participant. Les résultats des tests doivent être discutés dans un amendement à la demande d'IND. Les résultats positifs aux tests doivent en outre être immédiatement rapportés en tant qu'effet indésirable.

Mais la majorité des règles relatives à la surveillance proviennent des National Institutes of Health (NIH). Le NIH OBA et le RAC assurent une surveillance en exigeant des rapports périodiquement de la part des chercheurs principaux. Tout d'abord, à l'intérieur des vingt jours qui suivent l'enrôlement du premier participant à un essai clinique, le chercheur principal doit soumettre au NIH OBA une copie du formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique (IRB), une copie du protocole approuvé par le Institutional Biosafety Committee et le comité d'éthique, une copie de l'approbation finale du IBC, une copie de l'approbation finale du IRB, un bref rapport écrit qui expliquent comment les chercheurs se conforment aux recommandations du RAC (lorsqu'applicable) et qui soulignent toutes les modifications au protocole qui auraient été requises par la FDA, le numéro de subvention des NIH, le numéro de IND de la FDA et la date du commencement de l'essai clinique⁴⁴⁵.

De plus, les chercheurs doivent envoyer un rapport annuel au NIH OBA. Ces rapports sont cependant évalués à la fois par le NIH OBA et le RAC. Ils peuvent même faire l'objet d'une réunion publique du RAC. Toutes les informations transmises seront insérées dans une base de données, le NIH Human Gene Transfer Information System, afin d'obtenir de l'information sur les essais cliniques et des détails administratifs sur l'enregistrement des protocoles, de faire état annuellement des protocoles, de faciliter l'évaluation des risques et d'améliorer la connaissance du

445 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-I-C-1.

public à l'égard des enjeux éthiques, sociaux et scientifiques.⁴⁴⁶ Par ailleurs, tout incident sérieux doit immédiatement être rapporté au comité d'éthique local, au Institutional Biosafety Committee, à l'Office for Human Research Protections (si applicable), au NIH et à la FDA⁴⁴⁷.

La surveillance des essais clinique de thérapie génique aux Etats-Unis est essentiellement caractérisée par l'envoi régulier d'information à un organisme spécialisé et par la mise en banque de cette information qui permet d'obtenir un portrait rétrospectif du déroulement des essais de thérapie génique. Pour être efficace, ce système doit s'appliquer à tous les essais de thérapie génique. Or, ce n'est pas le cas puisque seul les essais de thérapie génique financés par fonds publics sont soumis aux règles des NIH.

En ce qui concerne le Canada, les trois Conseils exigent de façon générale que « [t]oute recherche en cours devra faire l'objet d'une surveillance éthique continue dont la rigueur devrait être conforme à la méthode proportionnelle d'évaluation éthique »⁴⁴⁸. Certes, cette règle permet de conclure que la thérapie génique, à cause des risques qu'elle comporte, nécessite un suivi plus serré que la plupart des autres types de recherche biomédicale. Toutefois, aucun document normatif n'a interprété ce principe en regard de la thérapie génique. Le suivi actuellement exercé par les CÉR est donc laissé à la plus complète discrétion de chacun des comités concernés alors que le suivi par Santé Canada ne diffère pas vraiment de celui exercé pour n'importe quel essai clinique. Cela provient sans aucun doute du fait que la thérapie génique a été introduite dans le régime relatif aux expérimentations et dans celui qui encadre les drogues, sans plus de précisions sur l'adaptation de ces normes à la thérapie génique.

446 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-I-C-3.

447 21 CFR 312.32, « IND Safety Report »; DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *op. cit.*, note 13, app. M-I-C-4.

448 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 1.13.

Quoiqu'il en soit, le suivi actuel des essais cliniques de thérapie génique est nettement déficient puisqu'il est très peu organisé.

b) Un système rigoureux de divulgation des effets secondaires

Une part importante de la surveillance des essais cliniques s'effectue par la communication des effets secondaires aux autorités concernées. La divulgation des effets secondaires et des modifications apportées aux protocoles permet la réévaluation constante des projets en cours ce qui pourrait aussi signifier, pour certains projets, leur arrêt soudain lorsqu'il en va de la protection des participants. Au-delà du besoin de communication rapide, il est aussi important de cumuler de l'information sur les risques et les bénéfices liés à cette forme unique de recherche afin d'améliorer la sécurité de façon générale de la thérapie génique. L'affaire Gelsinger a remis en cause l'efficacité du système américain de communication des réactions indésirables aux autorités et au grand public et par le fait même la transparence des recherches menées dans le secteur de la thérapie génique. Le Canada, grand collaborateur des États-Unis dans le domaine de la recherche, ne semble pas remettre en cause ses propres règles.

Jusqu'à maintenant, aux États-Unis, les effets secondaires doivent être rapportés aux NIH OBA, au RAC, à l'OHRP (si applicable), à la FDA et aux IRB locaux. Les IRB et la FDA ont la compétence législative pour réagir rapidement aux effets secondaires sérieux liés à un essai clinique⁴⁴⁹. Tout événement sérieux, imprévu et possiblement relié à la recherche doit être immédiatement rapporté à la FDA, soit au plus tard quinze jours après la réception de l'information par le commanditaire.

Les NIH exigent tout de même des chercheurs dont les essais cliniques sont financés par les fonds publics qu'ils leurs communiquent immédiatement toute

449 45 CFR 46.113

réaction indésirable sérieuse⁴⁵⁰. Les chercheurs doivent aussi soumettre aux NIH les mesures utilisées pour faire l'évaluation des effets spécifiques du traitement sur la maladie. Ils doivent aussi indiquer la fréquence et la durée du suivi des participants ainsi que l'endroit où devront résider les participant durant la période de suivi. Enfin, les NIH répondent à un second besoin, celui de disséminer, à travers le RAC, l'information relative aux effets secondaires parmi les chercheurs et le public⁴⁵¹ ce que ne peut faire jusqu'ici la FDA qui doit garder les informations secrètes⁴⁵². Le RAC fournit un excellent moyen de rendre l'information publique. À titre d'exemple, lorsqu'un participant dans un essais clinique de thérapie génique pour la fibrose kystique a eu besoin de soin intensif pour une réaction indésirable sévère à la suite d'administration du transfert de matériel génétique par un vecteur adénoviral, le chercheur fut invité à venir en discuter avec d'autres experts à une assemblée publique du RAC⁴⁵³.

Ce qui fut sévèrement reproché aux autorités après le décès de l'adolescent de l'Arizona, c'est que des centaines de réactions indésirables n'avaient pas été rapportées aux NIH. Plusieurs failles du système américain furent alors invoquées. Tout d'abord, la plupart des réactions indésirables n'avaient été communiquées qu'à la FDA qui garde toutefois cette information confidentielle⁴⁵⁴. On critiqua aussi le fait que les effets secondaires sérieux ne soient rapportés à la FDA que dans la mesure où ils sont imprévus et possiblement reliés à la recherche. Finalement, le RAC a toujours permis jusqu'ici que les informations relevant du secret commercial puissent demeurer confidentielles⁴⁵⁵. Or, certains chercheurs et commanditaires se prévalent de cette

450 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, , *op. cit.*, note 13, app. M-I-C-4;

451 Le RAC diffuse des protocoles de recherche et des rapports de réaction indésirables sur le site web suivant : [www4.od.nih.gov/oba.rdna.htm].

452 21 CFR 601.50, 601.51.

453 *Availability for Public Disclosure and Submission to FDA for Public Disclosure of Certain Data and Information Related to Human Gene Therapy or Xenotransplantation*, Proposed Rules, précitées, note 9, 4690.

454 21 CFR 601.50, 601.51; Paul SMAGLIK, «Public Have Right to See Data from all Gene Trials, Says FDA », (2001) 409 *Nature* 442, 442.

455 21 CFR 601.51 d), 21 CFR 20.61.

exception pour conserver la confidentialité de protocoles tout entier. Il est donc fort justifié que certains fassent valoir que les effets secondaires et les décès ne devraient pas pouvoir bénéficier de cette exception puisqu'elle met en péril la protection des gens⁴⁵⁶.

En réaction aux insuffisances du système révélées par l'affaire Gelsinger, un projet de règlement spécifique à la thérapie génique et aux xénotransplantations est actuellement en consultation publique. Il viserait à assurer que les données sur l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique et de la xénotransplantation transmises à la FDA bénéficient d'une exception et soient rendues publiques à travers un site internet⁴⁵⁷. Ces données incluraient les études précliniques de toxicité, les protocoles, les formulaires de consentement, les réactions indésirables et les résultats d'enquête de la FDA mais non les informations commerciales de nature confidentielle ni les informations personnelles des participants qui porteraient atteinte à leur vie privée. Ces règles ne viennent donc pas solutionner tous les problèmes soulevés mais permettront de rendre public certaines informations comme le font déjà les NIH. La dualité du contrôle par les NIH et la FDA ne facilite pas, à notre avis, les choses. En présence de plusieurs sources normatives, la coordination des normes devient essentielle pour que les exigences puissent être rencontrées par ceux qui y sont soumis.

Pour l'instant, au Canada, Les *Règlements sur les aliments et drogues* prévoient que toutes les réactions indésirables importantes doivent être signalées immédiatement au sous-ministre adjoint de la DGPS de Santé Canada (le Directeur)⁴⁵⁸. Il nous semble important de souligner que la communication des

456 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, ADVISORY COMMITTEE TO THE DIRECTOR WORKING GROUP ON NIH OVERSIGHT OF CLINICAL GENE TRANSFER RESEARCH, *op. cit.*, note 257, p. 12.

457 *Availability for Public Disclosure and Submission to FDA for Public Disclosure of Certain Data and Information Related to Human Gene Therapy or Xenotransplantation*, Proposed Rules, précitées, note 9.

458 *Règlement sur les aliments et drogues*, C.08.005 (1) e) et C.08.005 (2) b).

réactions indésirables importantes n'est pas limitée aux réactions liées à l'essai clinique ou aux réactions imprévues.

Malheureusement, contrairement aux États-Unis, il semble n'exister aucune obligation normative pour les chercheurs de signaler les réactions indésirables aux comités d'éthique de la recherche. Cette obligation n'existe que dans la mesure où un comité d'éthique l'a prévu dans ses statuts ou dans les procédures internes de l'institution⁴⁵⁹. Ceci constitue une lacune importante de notre système de surveillance.

En outre, il n'existe pas au Canada d'autorité chargée de susciter la réflexion collective en discutant l'information en public. L'instauration de discussions ouvertes au public contribuerait à assurer une gestion transparente de la recherche, à informer les gens intéressés qui en retour pourraient participer à l'encadrement normatif de la thérapie génique en exposant leurs différentes vues sur la question, le droit étant avant tout un phénomène social. Enfin, l'aspect novateur de la thérapie génique commande un suivi du participant qui devrait aller au-delà du temps fixe de la durée de l'essai clinique.

c) Un suivi à long terme des participants

On estime globalement que plus de 3000 participants ont déjà reçu une thérapie génique et que la majorité d'entre eux ont probablement été perdus de vue depuis⁴⁶⁰. Pourtant, la nécessité d'effectuer un suivi à long terme des participants aux essais cliniques est reconnue depuis les débuts de la thérapie génique⁴⁶¹. Il est donc

459 SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 159, art. 3.3.8 c).

460 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *loc. cit.*, note 438, 1253.

461 F.D. LEDLEY, B. DRODY, C.A. KOZINETZ et S.G. MIZE, « The Challenge of Follow-Up for Clinical Trials of Somatic Gene Therapy », (1992) 3 *Human Gene Therapy* 657; CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *op. cit.*, note 57, p. 36, règle 2.3.3 f); CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *op. cit.*, note 13, règle 8.5; GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *op. cit.*, note 317, règle 7.5.

surprenant de constater que les mécanismes formels de suivi à long terme des participants sont quasi inexistantes. En fait, le Royaume-Uni semble être le seul pays à avoir mis en place un tel mécanisme. Le GTAC vient d'instaurer un système pour effectuer le suivi à long terme à la fois des participants et de leurs enfants⁴⁶². Il offre donc un exemple intéressant de ce qui peut être créé en la matière.

Le Royaume-Uni a l'avantage d'avoir déjà en place un registre national de tous les patients du National Health Service (NHS). Ce registre peut donc servir de base de données pour enregistrer la participation des gens dans un essai clinique de thérapie génique. Un code est attribué dans le dossier des patients-participants pour indiquer qu'ils font partie du « GTAC Monitoring Project ». Deux codes additionnels sont ajoutés au dossier. Le premier permet de lier la personne à une étude sur la thérapie génique en particulier. Le second permet d'identifier la personne à l'intérieur de l'étude. Il devient alors possible de retracer les participants de deux façons. Tout d'abord, les chercheurs peuvent écrire au Family Health Service Authority pour transmettre au médecin de famille d'un participant un questionnaire à remplir ou une lettre. Autrement, le registre permet de vérifier l'état vital d'une personne dont on a plus de nouvelles. Pour les patients décédés, le registre peut fournir des détails sur la date et les causes du décès. De plus, le registre contient déjà un système de codes pour identifier qu'un patient est atteint de certaines maladies. Cela permet donc aux chercheurs d'être informés d'un diagnostic par exemple de cancer chez ses participants. Ainsi, le suivi des participants s'étend sur toute la durée de vie des participants. On veut aussi suivre les dossiers d'enfants nés d'un parent qui a participé à un essai de thérapie génique en identifiant ces dossiers et en établissant un lien entre le dossier de cet enfant et celui du parent.

Pour chaque participant, l'ensemble de ce suivi à long terme est conditionnel à l'obtention d'un consentement séparé et spécifique au projet de suivi. Effectivement, en l'absence du consentement d'un participant, ce suivi ne pourra s'effectuer puisque

462 GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *loc. cit.*, note 438.

seul le consentement justifie une atteinte de la sorte à la vie privée d'une personne à moins d'une exception législative expresse.

Les risques liés à la thérapie génique imposent la mise en place d'un système permettant le suivi à long terme des participants. Un tel système a le double avantage d'assurer une protection accrue des participants et d'accumuler de l'information sur les risques liés à la thérapie génique pour la protection de tous. L'absence d'exigence normative d'un suivi à long terme au Canada eu égard à la thérapie génique nous amène à réitérer notre souhait que des exigences précises sur le suivi des essais cliniques de thérapie génique soient rapidement émises. La création d'une autorité nationale spécialisée pourrait certainement faciliter l'implantation de normes précises pour la thérapie génique et la surveillance des essais cliniques.

La thérapie génique nécessite l'implantation d'un suivi plus serré que la recherche biomédicale en général, c'est-à-dire un suivi proportionnel à ses risques. Nous pouvons blâmer le Canada de ne pas réagir face au décès de Jesse Gelsinger qui démontre pourtant la nécessité de réfléchir et de remettre en question les mécanismes de suivi et de surveillance des essais cliniques. Les autorités canadiennes pourraient s'inspirer des expériences anglaises et américaines pour rehausser le suivi et la surveillances de la thérapie génique qui en ont bien besoin.

CONCLUSION : DES LEÇONS À TIRER POUR LE CANADA ET LE QUÉBEC

La *Déclaration universelle des droits de l'homme*⁴⁶³ reconnaît le droit de bénéficier des bienfaits du progrès scientifique et le *Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels* protège le droit de jouir du meilleur état de santé physique ou mental possible⁴⁶⁴. Dans ce sens, il faut continuer à encourager la recherche biomédicale qui vise à améliorer la santé et donc le bien-être de l'humain. La thérapie génique offre des avenues extrêmement intéressantes et laisse espérer des traitements pour des maladies jusqu'ici intraitables. Il faut néanmoins adopter une attitude responsable face aux risques qui peuvent découler de la thérapie génique. Ceci sous-entend le réaménagement de l'encadrement normatif actuellement en place au Québec et au Canada pour offrir un cadre de protection convenable aux participants et à leur entourage.

Certes, les essais cliniques de thérapie génique ne se retrouvent pas en plein vide juridique. Ils sont actuellement assujettis aux règles établies pour la recherche biomédicale et le médicament. Cependant, afin de gérer l'application de ces normes aux spécificités de la thérapie génique, des normes particulières devraient être développées en parallèle. Ceci nous apparaît essentiel et il est fort malheureux que le Conseil de recherches médicales canadien ait choisi d'abandonner ses lignes directrices sur la thérapie génique.

La thérapie génique somatique n'est pas une recherche biomédicale comme les autres à cause notamment des risques qu'elle comporte, des nombreuses inconnues qui subsistent et de son efficacité encore incertaine. Quant à la thérapie génique

463 Adoptée le 10 décembre 1948, Doc. off., A.G., 3^e session, première partie, résolution 217A (III), p. 71, Doc. N. U., A 1810, (1948), art. 27

464 Adopté le 16 déc. 1966, entré en vigueur pour le Canada le 19 août 1976, Nations-Unies, *Recueil des traités*, vol. 993, (1976), p. 13., art. 12.

germinale, outre des obstacles scientifiques plus élevés, elle soulève plusieurs enjeux éthiques. Comme le comité aviseur des NIH l'a récemment relevé : « Gene transfer is not the Nth version of a « me too » drug but an area of biomedicine where much remains unknown. There are valid issues of science and public perception that justify treating gene transfer differently »⁴⁶⁵. À la suite de cette étude de différents modèles normatifs, il est possible de dresser une liste de recommandations dans le but d'améliorer l'encadrement normatif canadien et québécois à l'égard de la thérapie génique :

- 1- La thérapie génique nécessite l'implantation de **normes particulières** afin d'adapter les règles générales de l'expérimentation et du médicament aux spécificités de la thérapie génique.
- 2- La création de **normes souples** assure la flexibilité requise par l'évolution rapide de la science. Il est préférable d'éviter d'enfermer les normes dans un carcan législatif qui risquerait d'entraîner la désuétude des normes et empêcherait inutilement la science d'avancer.
- 3- Les normes doivent s'appliquer à toutes les sphères de la recherche sur la thérapie génique, autant **publique que privée**. En ce sens, les normes applicables aux médicaments constituent une approche intéressante puisqu'elles s'appliquent aussi bien au privé qu'au public.
- 4- Les risques pour les participants, leurs proches, les professionnels de la santé qui sont en contact avec les participants et la communauté doivent continuer d'être quantifiés. Des évaluations continues des risques de chaque protocole doivent être faites à la lumière des nouvelles connaissances. Ces aspects ne peuvent être pris à la légère et demandent qu'une **autorité nationale**

⁴⁶⁵ DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, ADVISORY COMMITTEE TO THE DIRECTOR WORKING GROUP ON NIH OVERSIGHT OF CLINICAL GENE TRANSFER RESEARCH, *op. cit.*, note 257, p. 26.

spécialisée ait la responsabilité de les considérer dans le cadre d'un processus continu et à moyen terme. Le suivi et la surveillance des essais cliniques jouent ici un rôle indispensable. Un tel comité devrait être formé et composé d'individus ayant des perspectives différentes, notamment des scientifiques ayant des connaissances dans le domaine de la thérapie génique et des organismes génétiquement modifiés bien sûr, mais aussi des éthiciens, des juristes, des organisations de patients et des gens représentant la population canadienne en général. Ce comité peut s'inspirer du Gene Therapy Advisory Committee anglais. Pour compléter son rôle de protection de la santé publique, cette autorité spécialisée devrait en outre être chargée d'émettre des normes spécifiques pour encadrer les essais cliniques de thérapie génique et les modifier à la lumière des développements scientifiques récents.

- 5- La création d'une autorité responsable de l'évaluation des risques liés à la **dissémination d'organismes génétiquement modifiés** dans le domaine de la santé et l'implantation de **normes précises** à ce sujet est nécessaire pour assurer une évaluation objective et complète des risques associés aux essais cliniques de thérapie génique.
- 6- Un **suivi à long terme des participants** est essentiel pour connaître tous les risques liés à la thérapie génique étant donné son caractère de nouveauté. Des mécanismes doivent être prévus pour assurer un tel suivi. Le formulaire de consentement doit aborder cette question avec le participant et le consentement de ce dernier est nécessaire.
- 7- La **communication rapide aux autorités de tout incident grave** survenu au cours d'un essai clinique doit continuer. Cette obligation législative doit inclure la communication de ces informations aux comités d'éthique de la recherche.

- 8- La thérapie génique doit être restreinte pour le moment aux **malades atteints d'une affection suffisamment grave et pour laquelle il n'existe pas de traitement alternatif efficace** pour justifier les risques de la thérapie génique.
- 9- Les participants doivent saisir la **nature expérimentale** de la thérapie génique avant de se soumettre aux essais cliniques. L'équipe de recherche doit aborder cette question dans ses discussions avec les participants potentiels ainsi que dans les formulaires de consentement.
- 10- Le **conseil génétique** doit être offert à tous les participants avant et pendant un essai clinique de thérapie génique étant donné la complexité de ce type d'intervention.
- 11- La **thérapie génique germinale** ne doit pas faire l'objet d'une interdiction totale. Les textes normatifs doivent permettre la poursuite des discussions à son sujet puisque toute thérapie génique germinale n'est pas a priori immorale et pourrait éventuellement offrir un traitement pour des maladies à composantes génétiques.
- 12- Une attention spéciale doit être portée afin de s'assurer de la **transparence** du processus des essais cliniques. Les chercheurs doivent avoir accès aux connaissances récentes acquises sur la thérapie génique pour poursuivre de façon sécuritaire les essais cliniques. Le public doit avoir la possibilité de prendre connaissance des risques et bénéfices de la thérapie génique.
- 13- L'examen des différents cadres juridiques nous amène à constater la nécessité d'une **harmonisation de l'encadrement normatif**. En effet, l'efficacité d'une réglementation nationale devient discutable lorsqu'il suffit de se déplacer dans le pays voisin pour être soumis à un cadre normatif moins contraignant. L'harmonisation des normes est donc devenue un élément crucial dans le

contexte de la recherche sur les êtres humains et notamment en ce qui a trait à la thérapie génique. Comme le souligne Odile Cohen-Haguenauer : « Regulatory issues are based on scientific knowledge, which is universal and should results in harmonised regulation. »⁴⁶⁶. L'universalité de certaines valeurs et leur reconnaissance normative devient appropriée et les pays doivent continuer à travailler ensemble vers la reconnaissance d'un cadre normatif commun. Le rôle de l'UNESCO, de l'Organisation mondiale de la santé, du Human Genome Organization, de l'Union Européenne, par exemple, est indiscutable.



⁴⁶⁶ Odile COHEN-HAGUENAUER, «Gene Therapy : Regulatory Issues and International Approaches to Regulation », (1997) 8 *Current Opinion in Biotechnology* 361, 361.

TABLE DES TEXTES NORMATIFS ET DES RAPPORTS PUBLICS

1. Niveau international

«Code de Nuremberg de 1947», dans *Trials of War Criminal before the Nuremberg Military Tribunal under Control Council Law*, no. 10, vol. 2, Washington, U.S. Government Printing Office, 1949

Déclaration universelle des droits de l'homme, adoptée le 10 décembre 1948, Doc. Off., A.G., 3^e session, première partie, résolution 217A (III), p. 71, Doc. N. U., A \810, (1948)

Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels, adopté le 16 déc. 1966, entré en vigueur pour le Canada le 19 août 1976, Nations-Unies, *Recueil des traités*, vol. 993, (1976), p. 13

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES, « The Inuyama Declaration », dans BANKOWSKI, Z et A. M. CAPRON (dir.), *Genetics, Ethics and Human Values : Human Genome Mapping, Genetic Screening and Gene Therapy*, Genève, C.I.O.M.S., 1991, pp. 1-3

HUMAN GENOME ORGANIZATION (HUGO), *Draft Statement on Gene Therapy Research*, avril 2001

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE ET LA CULTURE, *Déclaration universelle sur le génome humain*, 11 novembre 1997, Paris, [<http://www.unesco.ibc/fr/index.html>]

ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ÉDUCATION, LA SCIENCE
ET LA CULTURE, COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE,
Rapport sur la thérapie génique, 1994, [<http://www.unesco.org.abc/>]

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, Communiqué de presse, 22-23
mars 1994

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Operational Guidelines for Ethic
Committees that Review Biomedical Research*, Genève, 2000

TMG, *Gene Therapy and related technologies II, A Worldwide Market Survey*, New
Haven CT, 1994

2. Niveau régional

CONSEIL DE L'EUROPE, *Convention pour la protection des droits de l'homme et
de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de
la médecine convention sur les droits de l'homme et la biomédecine*, Oviedo,
4 avril 1997

CONSEIL DE L'EUROPE, *Recommandation n° 934 du 26 janvier 1982 relative à
l'ingénierie génétique*, Strasbourg, Conseil de l'Europe, Direction des Affaires
juridiques, 1989

CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Directive 90/219/EEC on the Contained
Use of Genetically Modified Micro-Organisms*, 23 avril 1990, (amendée par la
Directive 98/81/EC),
[<http://biosafety.ihe.be/GB/Dir.Eur.GB/Cont.Use/90.219/TC.html>]

CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Directive 90/220/EEC on the Deliberate Release into the Environment of Genetically Modified Organisms*, 23 avril 1990, [<http://biosafety.ihe.be/GB/Dir.Eur.GB/Del.Rel./90.220/TC.html>]

LE BRIS, S., *Considérations éthiques et juridiques sur la thérapie génique*, Rapport préparé pour le Groupe de Conseillers pour l'Éthique de la Biotechnologie, 1994, 33 p.

PARLEMENT EUROPÉEN, « Resolution on the Ethical and Legal Problems of Genetic Engineering », (avril 1990) *Bull. Méd. Éth.* 8

3. Niveau national

a) Canada

i) Textes constitutionnels

Loi constitutionnelle de 1867, 30 & 31 Vict., R.-U., c.3

ii) Textes fédéraux

Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments thérapeutiques, L.R.C. (1985), c. F-27

Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., c. 870

Loi concernant les techniques de reproduction humaine et les opérations commerciales liées à la reproduction humaine, Projet de loi C-47, 1996, 2e session, 35^e législature (can.)

Propositions relatives au projet de loi régissant l'assistance à la procréation, (avant projet de loi), 2001

COMMISSION ROYALE SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES DE REPRODUCTION, *Un virage à prendre en douceur : rapport final de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction*, vol. 1 et 2, Ottawa, Ministre de Services gouvernementaux Canada, 1993, 1435 p.

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *Guide d'éthique de la recherche avec des sujets humains, Rapport préliminaire du Groupe de travail des trois Conseils*, Ottawa, mars 1996

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA ET CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *Énoncé de politique : Éthique de la recherche avec des sujets humains*, Ottawa, Ministre des Approvisionnement et Services Canada, 1998

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains*, Ottawa, Ministre d'Approvisionnement et Services Canada, 1987

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, *Lignes directrices du Conseil de recherches médicales du Canada : Recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains*, Ottawa, Ministre des Approvisionnement et Services Canada, 1990

SANTÉ CANADA, *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidée*, (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage humain), Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux, Ottawa, 1997

SANTÉ CANADA, *Questions de politique émanant de la Direction des médicaments, Examen et approbation des essais cliniques*, mars 1997

SANTÉ CANADA, *Techniques de reproduction et de génétique -Aperçu*, Ébauche de travail, Décembre 1999

SANTÉ CANADA, *Techniques de reproduction et de génétique, Document de travail pour fins de discussions seulement - Enjeux et questions connexes*, Février 2000

SANTÉ CANADA, DIRECTION DES MÉDICAMENTS, *Fabrication et vérification des produits biologiques fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant*, directives, Ottawa, Ministre d'Approvisionnement et ServicesCanada, 1990

iii) Textes québécois

Loi modifiant le Code civil en matière de recherche médicale, Deuxième session, 35^e législature, Décembre 1997.

Code civil du Québec, L.Q. 1991, c. 64

COMITÉ D'EXPERTS SUR L'ÉVALUATION DES MÉCANISMES DE CONTRÔLE EN MATIÈRE DE RECHERCHE CLINIQUE, *Rapport sur*

l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec, 1995

CONSEIL DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ETRE, Rapport remis au ministre de la Santé et des Services sociaux, *Enjeux éthiques dans le secteur de la santé et du bien-être : besoin d'intervention?*, Gouvernement du Québec, Québec, 1997, 188 p.

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*, Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 1998

RÉSEAU DE MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE, *Énoncé de principes: recherche en génomique humaine*, 2000, [http://www.rmga.qc.ca/doc/principes_fr_2000.htm]

b) Espagne

« Loi n°35/1988 relative aux techniques de procréation médicalement assistée », (1989) 40 : 1 *Recueil international de législation sanitaire* 84

c) États-Unis

Biologics Control Act of 1902, 32 Stat. 728.

Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 21 U.S.C. (2000)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - *Protection of Human Subjects*, 21 CFR 50 (2000)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - *Institutional Review Boards*, 21 CFR 56 (2000)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - *Investigational New Drug Application* 21 CFR 312 (2000)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - *Licensing* 21 CFR 601 (2000)

Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub. L. No. 105-115, 111 Stat. 2296

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES -- *Basic Policy for Protection Human Research Subjects*, 45 CFR 46 (2000)

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Availability for Public Disclosure and Submission to FDA for Public Disclosure of Certain Data and Information Related to Human Gene Therapy or Xenotransplantation*, Proposed Rules, 21 CFR 20, 312 et 601, 66 : 12 *Fed. Reg.* 4688 (18 janvier 2001)

Recombinant DNA Advisory Committee Charter, 18 juin 1999, [<http://www.nih.gov/od/orda/charter.htm>]

ADVISORY COMMITTEE TO THE DIRECTOR WORKING GROUP ON NIH OVERSIGHT OF CLINICAL GENE TRANSFER RESEARCH, *Enhancing the Protection of Human Subjects in Gene Transfer Research at the National Institutes of Health*, 12 juil. 2000, [<http://www.nih.gov/about/director/07122000.htm>]

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, *E-2.11 Gene Therapy*, Chicago, 1996.

CONGRESS OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, *Human Gene Therapy : Background Paper*, Washington D.C., Congress of the United States, Office of Technology Assessment, 1984, 105 p.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *CBER Mission/Vision*,
[<http://fda.gov/cber/inside/mission.htm#mission>]

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy*, Mars 1998

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *Guidance for Industry, Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors*, Rockville, Oct. 2000,
[<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>]

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, *Lettre envoyée aux organismes et institutions subventionnaires et aux chercheurs principaux*, 5 nov. 1999

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines)*, Janv. 2001,
[<http://www.nih.gov/od/oba>]

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, « Notice of Actions Under the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines) », 62 : 211 *Fed. Reg.* 53 908 (31 octobre 1997)

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, « Notice of Intent to Propose Amendments to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules Regarding Enhanced Oversight of Recombinant DNA Activities », 61 :131 *Fed. Reg.* 35 774 (8 juillet 1996)

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, ADVISORY COMMITTEE TO THE DIRECTOR WORKING GROUP ON NIH OVERSIGHT OF CLINICAL GENE TRANSFER RESEARCH, *Enhancing the Protection of Human Subjects in Gene Transfer at the National Institutes of Health*, Washington, 12 juil. 2000, [<http://www.nih.gov/about/director/07122000.htm>]

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, « Prenatal Gene Transfer : Scientific, Medical, and Ethical Issues, A Report of the Recombinant DNA Advisory Committee », (2000) 11 :8 *Human Gene Therapy* 1211

OFFICE OF COMMUNICATIONS AND PUBLIC LIAISON, OFFICE OF THE DIRECTOR, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *National Institutes of Health*, Août 1999, [<http://www.nih.gov/welcome/nihnew.htm>]

ORKIN, S. H. et A. G. MOTULSKY, *Report and Recommendations of the Panel to Assess the NIH Investment in Research on Gene Therapy*, 7 décembre 1995, [<http://www.nih.gov/news/panelrep.htm>]

PRESIDENT'S COMMISSION FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN
 MEDICINE AND BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH,
*Splicing Life : A Report on the Social and Ethical Issues of Genetic
 Engineering with Human Beings*, Washington D.C., The Commission, 1982

THE NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN
 SUBJECT OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, *The
 Belmont Report Ethical Principles and Guidelines for the Protection of
 Human Subjects of Research*, 18 avril 1979, [
<http://ohsr.od.nih.gov/mpa/belmont.php3>]

d) France

Code civil

Code pénal

Code de la santé publique

*Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au
 contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme*, J.O. 2 juil.
 1998, p. 10 056

*Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et
 produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au
 diagnostic prénatal*, J.O. 30 juil. 1994, p. 11 060

Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, J.O. 30 juil.
 1994, p. 11 056

Loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, J.O. 16 juil. 1992, p. 9 523

Décret n° 95-1172 du 6 novembre 1995 pris pour l'application du titre III de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés, en ce qui concerne les médicaments à usage humain et les produits mentionnés aux 8o, 9o et 10o de l'article L. 511-1 du code de la santé publique, J.O. 8 nov. 1995, p. 16 360

Décret n° 93-235 du 23 février 1993 portant création de la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire, J.O. 24 fév. 1993, p. 2940

Décret n° 89-306 du 11 mai 1989 portant création d'une Commission de Génie génétique, J.O. 13 mai 1989, modifié par le décret n° 93-75 du 18 janvier 1993, J.O. 20 janv. 1993, p. 1008

Arrêté du 9 mai 1995 portant création d'une commission de Génie génétique, J.O. 13 mai 1995, p. 8094

Arrêté du 28 avril 1994 portant création d'un groupe d'experts sur les recherches biomédicales, J.O. 7 mai 1994, p. 6673

Décision du 24 juillet 2000 portant création d'un groupe de travail sur les contrôles des produits de thérapie génique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, J.O. 9 août 2000, p. 12344

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES, DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION

DES PRODUITS BIOLOGIQUES, *Fiche de renseignements pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique (PTG)*, République française, février 2000

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques*, n° 8, Paris, 15 décembre 1986, [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/a_008.htm]

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique*, n° 36, 22 juin 1993, [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/a_036.htm]

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur la thérapie génique*, n° 22, Paris, 13 décembre 1990, [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/q_022.htm]

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Réexamens des lois de bioéthique*, n° 60, 25 juin 1998 [http://www.ccne-ethique.org/ccne/avis/a_060.htm]

e) Royaume-Uni

Human Fertilisation and Embryology Act 1990, (c.37)

Medicines Act 1968, (c. 67)

ADVISORY COMMITTEE ON GENETIC MODIFICATION, *Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2000, Confidentiality and Disclosure of Notified Data*, 29 (2000) Newsletter

COMMITTEE ON THE ETHICS OF GENE THERAPY, *Report of the Committee on the Ethics of Gene Therapy*, Presented to Parliament by Command of her Majesty, Londres, HMSO, Janvier 1992

DEPARTMENT OF HEALTH, *Local Research Ethics Committees*, HSG(91)5, Londres, NHS Management Executive, Health Service Guidelines, 1991

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Sixth Annual Report January 1999-December 1999*, Londres, Department of Health, 2000

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Fifth Annual Report : January 1998-December 1998*, Londres, Health Departments of the United Kingdom, 1999

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Fourth Annual Report : January 1997-December 1997*, Londres, Health Departments of the United Kingdom, 1998

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Third Annual Report, January 1996-December 1996*, Health Departments of the United Kingdom, (10 déc. 1997)
8 *Human Gene Therapy* 2269

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Second Annual Report : January 1995-December 1995*, Londres, Health Department of the United Kingdom, 1996

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *First Annual Report : November 1993-December 1994*, Londres, Health Department of the United Kingdom, 1995

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Gene Therapy Advisory Committee Page*, [<http://www.open.gov.uk/doh/genetics/gtac.htm>]

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Guidance in Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects*, Londres, 2000

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Guidance in Making Proposals to Conduct Gene Therapy Research on Human Subjects*, Londres, Septembre 1994

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Hitting the target with Gene Therapy Advisory*, Second Gene Therapy Workshop, Londres, Departement of Health, 19 novembre 1998

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Note of the Twentieth Meeting*, 15 juillet 1998, [<http://www.doh.gov.uk/genetics/gtac20.htm>]

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Note of the Eighteenth Meeting*, 25 février 1998, [<http://www.doh.gov.uk/genetics/gtac18.htm>]

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Report of the GTAC Adenovirus Working Party*, Londres, Juin 2000

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Report on the Potential Use of Gene Therapy in Utero*, Londres, Health Departments of the United Kingdom, November 1998

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Writing Information Leaflets for Patients Participating in Gene Therapy Research.*, Londres, 2000

GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, *Writing Information Leaflets for Patients Participating in Gene Therapy Research.*, Londres, 1995

f) **Suisse**

Constitution fédérale de la Confédération suisse, 18 avril 1999,
[<http://www.admin.ch/ch/f/rs/101/index.html>]

*Règlement genevois du 13 avril 1994 concernant les recherches cliniques comportant
des interventions relevant du génie génétique humain (K 2 4)*

ACADÉMIE SUISSE DES SCIENCES MÉDICALES (ASSM), « Directives
médico-éthiques concernant la thérapie génique somatique appliquée à l'être
humain », (1997) 25 *Bulletin des médecins suisses* 93

TABLE DES JUGEMENTS

Berryland Canning Company c. La Reine, [1974] 1 C.F. 91

Couture-Jacquet c. The Montreal Children's Hospital, [1986] R.J.Q. 1221 (C.A.)

Halushka c. University of Saskatchewan, (1965) 53 D.L.R. (2d) 436 (C.A. Sask.)

In re Goyette : Centre de services sociaux du Montréal Métropolitain, [1983] C.S.
429

Standard Sausage Co. c. Lee, [1933] 4 D.L.R. 501 (B.C.C.A.)

Weiss c. Salomon, [1989] R.J.Q. 731 (C.S.)

BIBLIOGRAPHIE

1. Monographies et recueils

BONNEMAN, C., *Gène humain et droit : Contribution à la protection juridique de l'être humain*, coll. Les thèses du CRJO, Rennes, Université de Rennes 1, 1999, 568 p.

BOROUGH, M., *Understanding Risk Analysis*, Édition électronique, Washington, American Chemical Society, 1998, 39 p.

CAPLAN, A. L., *Am I Brothers Keeper? : The Ethical Frontiers of Biomedicine*, Bloomington and Indianapolis, Indiana University Press, 1997, 241 p.

COTNOIR, M., *La mise en marché du médicament en droit pharmaceutique canadien*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1995, 502 p.

DAVID, R. et C. JAUFFRET-SPINOSI, *Les grands systèmes de droit contemporains*, Paris, Éditions Dalloz, 1992, 523 p.

ÉCOLE DU BARREAU (dir.), *Personnes, familles et successions*, vol. 3, Collection de droit 1995-96, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1996, 291 p.

ERWIN, E., GENDIN, S et L. KLEIMAN, *Ethical Issues in Scientific Research : An Anthology*, New York & London, Garland Publishing Inc., 1994, 413 p.

GAUTHIER, J. et A. K. PATERSON, *L'expérimentation*, Montréal, Association des hôpitaux du Québec, collection Code civil du Québec, 1993, 14 p.

GRZEGORCZYK, C. , MICHAUD, F. et M. TROPPER, *Le positivisme juridique*, Paris, Story-Scientia, L.G.D.J., 1992, 535 p.

KAHN, A. (dir.), *Thérapie génique : l'ADN médicament*, Paris, John Libbey Eurotext, 1993, 172 p.

LAJOIE, A., MOLINARI P. et J.-M. AUBRY, *Traité de droit de la santé et des services sociaux*, Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 1981, 1261 p.

MACER, D. R. J., *Shaping Genes : Ethics, Law and Science of Using New Genetic Technology in Medicine and Agriculture*, Eubios Ethics Institute, 1990
[<http://www.biol.tsukuba.ac.jp/~macer/SG.html>]

MINISTRY OF AGRICULTURE, FOOD, AND RURAL AFFAIRS, *Risk Assessment Frameworks*, Gouvernement de l'Ontario, 2000,
[<http://www.gov.on.ca/omafra/english/research/risk/asum1b.htm>]

PRIOR, L., «Thérapies géniques somatique et germinale: État de la question et perspectives d'avenir», dans les volumes de recherche de la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, mai 1992, 34 p.

RINGUET, J.-N., *Mémoire sur l'avant-projet de loi modifiant le Code civil en matière de recherche médicale présenté à la Commission des institutions de l'Assemblée Nationale du Québec*, 4 mars 1998
[<http://www.saglac.qc.ca/~jringuet/art21.html>]

ROCHER, G., *Études de sociologie du droit et de l'éthique*, Montréal, Les Éditions Thémis, 1996, 327 p.

VENNE, M., *La révolution génétique*, Québec, Les Presses de l'Université Laval, 2001, 169 p.

WALTERS, L. et J. G. PALMER, *The Ethics of Human Gene Therapy*, New York, Oxford University Press, 1997, 209 p.

2. Mémoires de maîtrise et de D.E.S.S.

GIASSON, É.-G., *Xénotransplantation et gestion des risques : peut-on préserver le bien-être collectif ?*, mémoire de maîtrise, Montréal, Faculté de droit, Université de Montréal, 1999, 118 p.

GRESLON, C., *Thérapie génique et recherche biomédicale, de l'éthique au droit*, mémoire de D.E.S.S., Rennes, Faculté de droit et de science politique, Université de Rennes, 1999, 67 p.

PANISSET, I., *L'innovation médicale et la pratique : aspects juridiques et applications*, mémoire de maîtrise, Sherbrooke, Université de Sherbrooke, 1990, 133 p.

3. Articles de revue et de journaux

« The Journal of Gene Medecine »
[http :www.wiley.co.uk/genetherapyclinicalcountries.htm](http://www.wiley.co.uk/genetherapyclinicalcountries.htm), (16 nov. 1999).

AGENCE FRANCE-PRESSE, «Un chromosome artificiel», (22 oct. 1999) *La Presse*
 A12

ANDERSON, W. F. , « Human Gene Therapy » (1992) 256 *Science* 808

ANDERSON, W. F., « Des virus bricolés pour transférer des gènes », (1998) 315 *La Recherche* 53

ASSOCIATED PRESS, «Gene Therapy Scare Said False Alarm», (18 février 2000), *Yahoo News*, [http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000218/hl/gene_therapy_11.html]

ASSOCIATED PRESS, «Reports of Gene Therapy Effects Up», (31 janv. 2000), *Yahoo News*, [http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000131/pl/gene_therapy_1.html]

ATKINSON, B., « Is it Back to Square One for Gene Therapy? », (26 janv. 2000), *The Globe and Mail*, édition électronique

BAUDOUIN, J.L., « L'expérimentation sur les humains : un conflit de valeurs », (1981) 26 *Rev. de dr. McGill* 809

BELLEY, J.G., «L'État et la régulation juridique des sociétés globales -Pour une problématique du pluralisme juridique», (1986) 18.1 *Sociologie et société* 11.

BLACK, J., «Regulation as Facilitation: Negotiating the Genetic Revolution», (1998) 61 *The Modern Law Review* 621

BODET, B., « Naissance d'un nouveau produit commercial : l'ADN médicament », (1994) 25 *La Recherche* 1108

BURGER, I. M. et B. S. WILFOND, «Limitations of Informed Consent for in Utero Boards», (2000) 11 *Human Gene Therapy* 1057

BURSAUX, E., «Première mondiale d'une thérapie génique qui marche», (30 déc. 1999) *Le Monde*, édition électronique

CARDINAL, G., DESCHENES, M., KNOPPERS B. M. et K. C. GLASS,
«Recherche en génétique humaine et consentement», *La recherche en
génétique humaine – cadre éthique*, Montréal, RMGA, 2000, 35

CAVAZZANA-CALVO, M., HACEIN-BEY, S., DE SAINT BASILE,, G., GROSS,
F., YVON, E., NUSBAUM, P., SELZ, F., HUE, C., CERTAIN, S.,
CASANOVA, J.-L., BOUSSO, P., DEIST, F.L. et A. FISHER, « Gene
Therapy of Human SeverE Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 »,
(2000) 288 : 5466 *Science* 669

COHEN-HAGUENAUER, O., «Gene Therapy : Regulatory Issues and International
Approaches to Regulation », (1997) 8 *Current Opinion in Biotechnology* 361

COHEN-HAGUENAUER, O. et C. BORDIGNON, «Les espoirs de la thérapie
génique», (1994) 279 *La Recherche* 1111

CONSEIL NATIONAL SUR LA BIOÉTHIQUE EN RECHERCHE SUR LES
SUJETS HUMAINS, « Rapports des CER, La Révision du Code civil du
Québec et la recherche chez l'enfant » (1993) 4 : 1 *Communiqué CNBRH* 4

COUZIN, J., «RAC Confronts *in Utero* Gene Therapy Proposals», (1998) 282
Science 27

COWAN, D.H., «Innovative Therapy versus Experimentation», (1986) 21.4 *Tort &
Insurance Law Journal* 619

CRANLEY GLASS, K., WEIJER, C., COURNOYER, D., LEMMENS, T.,
PALMOUR, R. M., SHPIRO, S. H. et B. FREEDMAN, « Structuring the
Review of Human Genetics Protocols, Part III : Gene Therapy Studies »,
(1999) 21:2 *IRB* 1

CULLITON, B. J., «Politics and Gene», (1995) 1 :3 *Nature Medecine* 181

D.-CASTELLI, M. et M. CADORETTE, «L'expérimentation biomédicale et l'inviolabilité de la personne : autodétermination ou protection de l'intégrité physique », (1994) 25 *R.G.D.* 173

DICKENS, B. M., «Legal and Ethical Challenges in Gene Therapy », (1996) 17 : 1 *Transfusion Science* 191

DYER, A.R., «The Ethics of Human Genetic Intervention : A Postmodern Perspective», (1997) 144 *Experimental neurology* 168

EISENBERG, V. H. et J. G. SCHENKER, "Reproductive Health Care Policies around the World", (1997) 14 *Journal of Assisted Reproduction and Gen.* 297

FARGOT-LARGEAULT, A., «Respect du patrimoine génétique et respect de la personne », (1991) 5 *Rev.Esprit* 40

FERRY, N., « La thérapie génique », (1997) 17 *Annales de Pathologie* 29

FLAM, F., «Gene Therapy's Dubious Ally», (7 fév. 2000) *The Inquirer*, édition électronique

FLORENCIO, P. S. et T. CAULFIELD, «La xénotransplantation et la santé publique : cerner les enjeux juridiques », (1999) 90 : 4 *Revue can. de santé pub.*, [www.xeno.cpha.ca/francais/viewpnt/issues/legal/page1.htm]

FRIEDMANN, T., «Principles for Human Gene Therapy Studies», (2000) 287 : 5461 *Science* 216

- GENE THERAPY ADVISORY COMMITTEE, «Long Term Monitoring of Patients Participating in Gene Therapy», (2000) 11 *Human Gene Therapy* 12531
- HODGSON, J., «UK Rules Out New Gene Therapy Laws», (1993) 366 *Nature* 194
- HOOSE, B., « Gene Therapy : Where to Draw the Line », (1990) 1 *Human Gene Therapy* 299
- JEAN-BAPTISTE, P., «Thérapie génique, une révolution qui tarde», (2000) 636 *Sciences et Avenir* 48
- JUENGST, E .T., « Germ-line Gene Therapy : Back to Basics », (1991) 16 *J. Med. Philos* 587
- KESSLER, D.A., SPIEGEL, J. P., NOGUCHI, P. D., ZOON, K. C., FEIDEN, K. L. et J. WOODCOCK, «Regulation of Somatic-Cell Therapy and Gene Therapy by the Food and Drug Administration », (1993) 329 : 16 *The New England Journal of Medicine* 1169.
- KICHLER, A. et O. DANOS, « La transgénèse sans l'aide des virus ? », (1998) 315 *La Recherche* 58
- KENNY, P. K., « Traitements nouveaux et novateurs », (avril/mai 1992) 3 : 1 *Communiqué CNBRH*, 1
- KING, N. M. P., « Rewriting the "Points to Consider" : The Ethical Impact of Guidance Document Language », (1999) 10 *Human Gene Therapy* 133
- KÖNIG, D., « Les mécanismes de régulation des thérapies géniques », (1998) 5 *Revue de dr. suisse* 417

- KOURI, R.P. et S. PHILIPS-NOOTENS, « L'expérimentation et les soins innovateurs : l'article 21 C.c.Q. et les affres de l'imprécision », (1996-97) 27 *R.D.U.S.* 93
- LEDLEY, F. D., DRODY, B., KOZINETZ, C. A. et S.G. MIZE, « The Challenge of Follow-Up for Clinical Trials of Somatic Gene Therapy », (1992) 3 *Human Gene Therapy* 657
- LEHN, P., « Le balbutiement nécessaire des essais cliniques », (1998) 315 *La Recherche* 61
- LEHRMAN, S., « Virus Treatment Questioned after Gene Therapy Death », (1999) 401 *Nature* 517
- LEROUX, T., « Aspects juridiques des xénotransplantations », (1998) 128 *Journal Suisse de la médecine* 982
- LEWIS, R., « Suicide Gene Therapy Kills Human Cancer in Lab Mice », (1998) 18 : 8 *Genetic Engineering News* 1
- LIU, Margaret A., « Where are we going? Vaccines in the 21st Century », (1999) 319 *B.M.J.* 1301
- MC CARTHY, C., « Regulatory Aspects of the Distinction Between Research and Medical Practice », (1984) 6 : 3 *IRB* 7
- MARSHALL, E., « Gene Therapy Death Prompts Review of Adenovirus Vector », (1999) 286 *Science* 2244
- MAURON, A., « La thérapie génique sous l'angle de l'éthique et du droit », (1997) 55 *Médecine et Hygiène* 1552

MEHTALI, M., «Des virus pour greffer les gènes», (1994) 25 *La Recherche* 1116

MORGAN, R. A. et R. M. BLAESE, «Gene Therapy : Lessons Learnt from the Past Decade», (1999) 319 *B.M.J.* 1310

OFFICE OF COMMUNICATIONS AND PUBLIC LIAISON, OFFICE OF THE DIRECTOR, NIH, *National Institutes of Health*, Août 1999
[<http://www.nih.gov/welcome/nihnew.htm>]

PERREAULT, M., « Un grand pas pour la thérapie génique », (10 juil. 1999) *La Presse* B7

RECER, P., «Hearing Starts on New Controls on Experimental Gene Therapy », (11 déc. 1999) *Fox News*, édition électronique

RIDGWAY, A., «Regulation of Gene Therapy: The Canadian Approach», (1995) 23 *Biologicals* 31

ROSENBERG S., AEBERSOLD, P., CORNETTA, K., KASID, A., MORGAN, R. A., MOEN, R., KARSON, E. M., LOTZE, M. T., YANG, J.-C., TOPALIAN, S. L., MERINO, M. J., CULVER, K., MILLER, A. D., BLAESER, M. et W. F. ANDERSON, « Gene Transfer into Humans-Immunotherapy of Patience with Advanced Melonema Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes modified by Retroviral gene Transduction » (1990) 323 : 9 *N. Engl. J. Med.* 570

SABATIER, P., «L'ère de la suspicion aux États-Unis», (28 avril 2000) *Journal Libération* 4

SCHATZ, C. et D. LAMY, «La greffe de gène n'est pas sans risque», (1994) 25 *La Recherche* 1122

SCHIESZER, John, « Gene Therapists Call for Unified Regulations », (6 juin 2001)
Reuters Health, édition électronique

SMAGLIK, P., «Public Have Right to See Data from all Gene Trials, Says FDA »,
 (2001) 409 *Nature* 442

SOUTHWORTH, N., «The First Death in Canada Linked To Gene Therapy Reveal
 Possible Undisclosed Risks Associated with the Experimental Treatment», (6
 mars 2000) *The Globe and Mail*, édition électronique

STEWART, A. K., LASSAM, N. J., GRAHAM, F. L. et J. GAULDIE, «Clinical
 Protocol, A Phase I Study of Adenovirus Mediated Gene Transfer of
 Interleukin 2 cDNA into Metastatic Breast Cancer or Melanoma», (20 juil.
 1997) 8 *Human Gene Therapy* 1403

SWIFT, M. et L. R. SHAPIRO, « Common diseases and human artificial
 chromosome », (1997) 350 (suppl. III) *The Lancet* 8

SLABIAK, T., «Gene Therapy», *BioOnline*,
 [<http://bio.com/articles/genether/genetherapy.html>]

TAYLOR, A.J. et J. LOYD, « The Role of the Gene Therapy Advisory Committee in
 the Oversight of Gene Therapy Research in the United Kingdom », (1995) 23
Biologicals 37

VILE, R., « Regulation of Gene Therapy in United Kingdom », (1999) *Euregenethy* 1
 [www.euregenethy/reg/United-kingdom%20reg.htm]

VILLEDIEU Y., « Adieu médecine, bonjour génétique » (Oct. 1996) *L'Actualité* 52

WADE, N., «Scientists Cultivate Cells at Root of Human Life», (6 novembre 1998)
The New York Times

WADMAN, M., «NIH Launches Discussion of *in Utero* Gene Therapy...» (1998)
395 *Nature* 420

WADMAN, M., «US Gene-therapy Proposals Come under Fire», (1998) 395 *Nature*
309

WALSH, C. E., «Fetal Gene Therapy», 6:7 (1999) *Gene Therapy* 1200

WEINER D. et R. KENNEDY, «Vaccins génétiques», (1999) 263 *Pour la science* 54

WEINER D. B. et R. C. KENNEDY, «Genetic Vaccines», (1999) 281 *Scientific*
American 50

WEISS, R. et D. NELSON, «Exposures Not Revealed in Gene Therapy Trials», (11
février 2000) *The Washington Post* A1

WEISS, R. et D. NELSON, «Two Gene Therapy Studies Halted», (9 mars 2000) *The*
Washington Post A7.

ZANJANI, E. D. et W. French ANDERSON, «Prospects for *in Utero* Human Gene
Therapy», (1999) 285 *Science* 2084
